

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1904

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le mercredi 17 février 1904 à 1 heure

PAR

Charles PELLOUX

Ex-interne de la Maison départementale de la Seine et de l'hôpital
Notre-Dame de Bon-Secours.

ETUDE SUR LA

DIAZO-RÉACTION D'EHRlich

DANS SES

RAPPORTS AVEC LA TUBERCULOSE
et en particulier avec la tuberculose pulmonaire

Président : M. LANDOUZY, professeur.

Juges : MM. BRISSAUD, professeur,

LETULLE et TEISSIER, agrégés.

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

H. JOUVE

15, rue Racine, 15

1904

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen		M. DEBOVE.
Professeurs		MM.
Anatomie.....		P. POIRIER
Physiologie.....		Ch. RICHET.
Physique médicale.....		GARIEL.
Chimie organique et Chimie minérale.....		GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.....		BLANCHARD
Pathologie et thérapeutique générales.....		BOUCHARD
Pathologie médicale.....	}	HUTINEL.
Pathologie chirurgicale.....		BRISSAUD.
Anatomie pathologique.....		LANNELONGUE
Histologie.....		CORNIL.
Opérations et appareils.....		MATHIASDUVAL
Pharmacologie et matière médicale.....		BERGER.
Thérapeutique.....		POUCHET.
Hygiène.....		GILBERT.
Médecine légale.....		BROUARDEL
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....		DEJERINE.
Pathologie expérimentale et comparée.....		CHANTEMESSE.
		HAYEM.
Clinique médicale.....	}	DIEULAFOY.
		DEBOVE.
		LANDOUZY.
Maladie des enfants.....		GRANCHER.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.....		JOFFROY.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....		GAUCHER.
Clinique des maladies du système nerveux.....		RAYMOND
		TERRIER.
Clinique chirurgicale.....	}	DUPLAY.
		LE DENTU.
		TILLAUX.
Clinique ophtalmologique.....		DE LAPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires.....		GUYON.
Clinique d'accouchements.....	}	BUDIN.
Clinique gynécologique.....		PINARD.
Clinique chirurgicale infantile.....		POZZI.
		KIRMISSON.
Agrégés en exercice.		
MM.		
ACHARD	FAURE	LEGUEU
AUVRAY	GILLES DE LA	LEPAGE
BESANÇON	TOURETTE	MARION
BONNAIRE	GOSSET	MAUCLAIRE
BROCA (Aug.)	GOUGET	MERY
BROCA (André)	GUIART	POTOCKI
CHASSEVANT	HARTMANN	REMY
CUNEO	JEANSELME	RENON
DEMELIN	LANGLOIS	RICHAUD
DESGREZ	LAUNOIS	RIEFFEL (chef.
DUPRE	LEGRY	des travaux an it.)
		TEISSIER
		THIERY
		THIROLOIX
		THOINOT
		VAQUEZ
		WALLICH
		WALTHER
		WIDAL
		WURTZ

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE

Hommage de piété filiale.

A MES SŒURS

A MON BEAU-FRÈRE

A MES PARENTS ET A MES AMIS

A MONSIEUR LE DOCTEUR POTHERAT

Chirurgien des Hôpitaux.

Chirurgien de l'hôpital Notre-Dame de Bon-Secours.

A MONSIEUR LE DOCTEUR TISNÉ

Médecin de l'hôpital Notre-Dame de Bon-Secours.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LANDOUZY

Membre de l'Académie de Médecine.

Officier de la Légion d'honneur.

ETUDE
SUR LA DIAZO-RÉACTION D'EHRLICH
DANS SES RAPPORTS
AVEC LA TUBERCULOSE
ET EN PARTICULIER
AVEC LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

INTRODUCTION

Parmi les procédés scientifiques proposés pour venir en aide à la clinique, la réaction d'Ehrlich nous a frappé par la simplicité de son manuel opératoire. Son utilité pour le diagnostic précoce de certaines pyrexies, la fièvre typhoïde, entre autres, alors que la réaction agglutinante n'existe pas encore, nous a été démontrée par des exemples nombreux.

Dans cette étude nous avons recherché les rapports qu'elle affecte avec les diverses formes de la tuberculose, avec la tuberculose pulmonaire, en particulier. Nous serons bref sur le côté chimique pour lequel nous nous reconnaissons peu compétent ;

nous l'étudierons surtout au point de vue clinique. Après l'exposé des travaux parus sur ce sujet, nous aborderons l'étude de ces deux grandes questions : La diazo-réaction peut-elle étayer le diagnostic de tuberculose ? Peut-elle affermir le pronostic ?

Nous avons, pour ces recherches, un champ vaste d'observations. M. le D^r Widai avait bien voulu nous autoriser à faire dans son service les recherches nécessaires et nous avons, en outre, dans un hôpital privé, quatre salles de tuberculeux. C'est ce qui nous a permis de réunir un nombre considérable d'observations.

Avant d'entreprendre ce travail, ce sera pour nous une joie d'adresser nos respectueux et bien sincères remerciements aux maîtres qui nous ont instruit et guidé pendant nos années d'études. Sur le point d'assumer les lourdes responsabilités de la pratique médicale, nous sentons mieux que jamais le prix de leur enseignement dévoué.

M. le D^r Huber, à l'Ecole d'Amiens ; M. le D^r Troisier, dans son service de l'hôpital Beaujon ; M. le professeur Tillaux, dans son service de la Charité, guidèrent nos débuts ; nous leur en exprimons ici toute notre reconnaissance.

M. le D^r Comby nous a initié à la pratique des maladies infantiles, M. le professeur Pinard à la pratique obstétricale. Nous nous rappellerons toujours les claires leçons de ces maîtres.

A la maison départementale de la Seine, M. le D^r Laugier, dont nous avons été l'interne, a bien

voulu nous honorer de son amitié ; nous sommes heureux de lui dire ici notre bien vive gratitude.

Tous nos respectueux remerciements aussi à M. le Dr Tisné, médecin de l'hôpital N.-D. de Bon-Secours, qui, pendant deux ans, nous a fait bénéficier de son savoir, a conseillé nos recherches et fut pour nous le plus affectueux des maîtres.

Notre dette de reconnaissance envers M. le Dr Potherat, chirurgien des hôpitaux, date de plusieurs années déjà. Il voulut bien s'intéresser à nos études et nous aider de ses conseils. Chirurgien de l'hôpital N.-D. de Bon-Secours, il nous fit profiter de son enseignement clinique et de sa pratique chirurgicale ; nous lui en adressons ici nos bien respectueux et bien vifs remerciements.

Nous n'aurons garde d'oublier M. le professeur agrégé Widal qui a bien voulu autoriser nos recherches dans son service. M. le Dr Dautel, médecin de l'hôpital N.-D. de Bon-Secours, dont l'accueil fut toujours si aimable, M. Froin, interne des hôpitaux, dont nous avons utilisé les examens cytologiques de liquide pleural ou céphalo-rachidien.

Que M. le professeur Landouzy nous permette de lui exprimer notre profonde gratitude pour le grand honneur qu'il nous a fait d'accepter la présidence de notre thèse.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153315_0106

CHAPITRE I

Définition.

En 1882, 1883, 1884, dans une série de travaux, Ehrlich faisait savoir qu'il avait découvert dans les urines de certains malades une réaction spéciale, dont il s'efforçait de pénétrer la nature et la cause, et dont il indiquait les applications à la clinique. Cette réaction a été appelée « diazo-réaction » ou « réaction d'Ehrlich ».

Elle est, comme on le sait, essentiellement basée sur la propriété que possèdent un grand nombre de corps de la série aromatique de s'unir à des combinaisons diazoïques, pour donner naissance à des corps azoïques colorants. La combinaison diazoïque choisie par Ehrlich fut le sulfo-diazo-benzol, produit, comme l'avait indiqué Peter Griesse, en faisant agir l'acide nitreux sur l'acide sulfanilique.

Nous ne nous étendrons pas sur les considérations chimiques qui portèrent Ehrlich à appliquer à l'exa-

men des urines les propriétés de ces corps azoïques ; nous serons bref aussi sur le manuel opératoire qui est aujourd'hui de pratique courante. Toutefois, cette réaction étant une réaction chimique et basée sur une appréciation de couleurs, nous semble par cela même sujette à conduire à des interprétations fausses, si le manuel opératoire, d'une part, la détermination exacte des colorations positives et des colorations négatives, d'autre part, ne sont exactement posés. Nous devons donc, malgré tous les travaux parus sur ce sujet, dire quelques mots du manuel opératoire.

CHAPITRE II

Manuel opératoire.

« J'estime, dit Ehrlich, que la réussite de la réaction dépend strictement de l'observation exacte des règles suivantes :

Deux solutions sont préparées et tenues en réserve :

L'une, solution A, contient :

Eau distillée.	1.000 gr.
H Cl.	50 gr.
Acide sulfanilique— <i>ad sativum</i> —	5 gr.

L'autre, solution B, contient :

Eau distillée.	100 gr.
Nitrite de sodium.	0 gr. 50

Pour constituer le réactif, on mélange :

200 cmc. de la solution	A
5 cmc. de la solution	B

Puis on verse dans un tube à essai parties égales d'urine et de réactif, enfin on alcalinise avec de

l'ammoniaque. Dans le cas où la diazo-réaction est présente, le liquide prend alors une belle coloration rouge qui se communique à l'écume produite en agitant ; enfin, en laissant reposer 24 heures, on constate un dépôt dont la totalité ou seulement la couche supérieure est colorée en violet. Toute modification à cette manière de faire conduit à des résultats tout différents ».

Ehrlich indique ensuite les colorations qui lui semblent positives et les désigne de la façon suivante :

a) R^3 teinte rouge écarlate, parfois rouge vin de Bordeaux ;

b) R^2 teinte intermédiaire entre a et c ;

c) R^1 teinte rouge vermillon ;

d) R^1 teinte rouge orangé.

La diazo-réaction est positive lorsqu'elle atteint une de ces quatre teintes ; elle est négative lorsque la mousse est orangée, brune ou jaune.

Laissées au repos pendant 24 heures, les urines, avons-nous dit, forment un dépôt. Négatives, le dépôt sera blanc, jaunâtre, parfois recouvert d'une zone orangée ou rouge brique, coloration qui est due à la formation d'une petite quantité d'acides oxydes aromatiques, parmi lesquels l'acide paroxyphényl-acétique. Positives, le dépôt sera vert ou noirâtre, parfois violacé, coloré en totalité dans les cas très prononcés, dans sa couche supérieure seulement dans les cas moins intenses.

Le manuel opératoire proposé par Ehrlich a subi

de nombreuses modifications. Les solutions A et B restent les mêmes ; seules, les quantités employées varient.

M. Chantemesse recommande de verser dans un tube à essai 2 cmc. $\frac{1}{2}$ du réactif A, deux gouttes de la solution B, 2 cmc. $\frac{1}{2}$ d'urine et d'alcaliniser avec de l'ammoniaque. MM. Lœper et Oppenheim emploient 10 cmc. de A, deux gouttes de B, et 10 cmc. d'urine.

Notre manuel opératoire a été le suivant, employé dans le service de M. le Dr Widai : A 5 cmc. du liquide A, nous ajoutons deux gouttes de la solution B et 5 cmc. d'urine ; nous alcalinisons avec de l'ammoniaque et agitons. Des études comparées que nous avons faites sur ces différents procédés, il ressort, en effet, que si les urines fortement positives restent telles avec l'une ou l'autre de ces méthodes, une réaction positive faible ne sera pas décelée par la première méthode, et sera décelée, au contraire, par la méthode que nous avons adoptée. Peut-être dans la première technique, la quantité de sulfo-diazo-benzol produite est-elle trop minime. « En effet, dit Ehrlich, il y a dans les urines des substances qui empêchent une petite quantité de sulfo-diazo-benzol de se séparer et, par conséquent, la réaction de se faire ».

Dans le cas de réaction positive, en versant lentement l'ammoniaque, qui surnage, il se forme, à la zone de séparation, un anneau rouge ou rose. En agitant, l'urine prend une couleur rouge plus ou

moins foncée et la mousse produite se colore en rose ou rouge. Enfin l'urine laissée au repos pendant 24 heures, donne le dépôt signalé plus haut.

Quelle est la valeur respective de ces trois signes ? A notre avis, le dépôt est très inconstant ; dans les réactions les plus nettement positives par les deux autres signes, nous n'avons souvent trouvé qu'un dépôt gris sale, nullement verdâtre.

La coloration du liquide total s'apprécie facilement quand la réaction est fortement positive, plus difficilement quand la réaction est faible, et n'est pas constante dans ce cas. Le signe capital, constant, reste la coloration de la mousse, la moindre teinte rose apparaissant facilement sur le fond blanc de l'écume.

En résumé, nous dirons qu'une réaction est positive quand la mousse sera colorée de l'une quelconque des nombreuses nuances qui forment la gamme du rose ou du rouge purs: mousse rosée, rose, rouge vermillon, rouge carmin : « La plus légère teinte rose, dit M. le Professeur Chantemesse, est un indice concluant de réaction positive ». La totalité de l'urine sera, dans ce cas, généralement de teinte rouge plus ou moins foncée ; exceptionnellement, simplement rougeâtre ou même jaune foncé.

Une réaction sera négative quand la mousse restera blanche, jaunâtre, ou orangée.

Nous désignerons sous le nom de douteuses les urines à mousse rouge orange.

Quant aux urines dont la mousse est de couleur

orange, tout en les rangeant dans la classe des réactions négatives, nous croyons qu'il faut en tenir compte, car elles nous ont semblé, pour ainsi dire, des réactions positives atténuées, et nous avons remarqué qu'elles précèdent d'ordinaire l'apparition d'une réaction qui s'affirmera, ou font suite à une réaction disparue.

Enfin, nous ferons remarquer que seuls, des examens multiples de l'urine, permettant de faire une courbe de la diazo-réaction, comme on fait une courbe de la température, peuvent donner des indications vraiment utiles. De même, en effet, que la température d'un malade peut varier d'un jour à l'autre, et du soir au matin, de même il est rare que la diazo-réaction forme une série positive ou négative régulièrement continue. Tous nos malades, même ceux qui présentèrent la DR la plus nette, ont eu des rémissions, des séries plus ou moins longues de réactions négatives, intercalées entre des réactions positives ou douteuses. Faire une seule analyse, faire même des analyses trop éloignées, serait donc s'exposer à avoir des résultats faux. Seuls des examens répétés permettront de ne pas laisser passer inaperçues quelques réactions positives passagères. Seule, la courbe renseignera sur le début de la réaction, sur ses variations d'intensité, sur le moment où elle pourra disparaître.

Pour pouvoir apprécier ces variations d'intensité, nous nous sommes basé sur ce fait d'observation que la coloration de la mousse est généralement en rap-

port avec la coloration du liquide total. Nous avons donc composé des tubes témoins, auxquels il nous était facile de comparer la coloration de l'urine soumise à la réaction. Pour cela, nous nous sommes servi d'une solution saturée et filtrée d'acide picrique, à laquelle nous avons ajouté des gouttes d'une solution de carmin, en nombre variable suivant les tubes.

Voici la formule de nos 5 tubes-témoins :

A 10 cmc. d'une solution saturée et filtrée d'acide picrique, nous avons ajouté :

Tube n° 1	(le plus fort). Teinture de carmin	XII gouttes
Tube n° 2	Teinture de carmin	VIII gouttes
Tube n° 3	Teinture de carmin	IV gouttes
Tube n° 4	Teinture de carmin	II gouttes
Tube n° 5	Teinture de carmin	I goutte.

Enfin pour simplifier, nous nous sommes servi des signes suivants :

D R = Diazo-réaction. R = réaction.

R + = réaction positive. R — = réaction négative.

R + m. rouge n° 1, voudra donc dire réaction positive, mousse colorée en rouge, urine totale de coloration semblable à la coloration du tube n° 1.

Causes d'erreur. — Elles proviennent, soit des réactifs, soit de substances capables de donner une coloration simulant la coloration vraie de la réaction, soit enfin de la manière d'interpréter les résultats.

Nous avons nettement déterminé les colorations

qui sont positives et celles qui sont négatives ; nous n'y reviendrons pas.

Ehrlich attachait une grande importance à la quantité de sulfo-diazo-benzol produite par litre. S'il déconseille, comme nous l'avons vu, les solutions trop faibles de nitrite de soude, il attaque violemment Pétri et Penzoldt qui, ayant employé des solutions fortes d'acide sulfanilique et de nitrite de soude, trouvaient même dans les urines normales, une coloration rouge du liquide. Cette réaction différerait complètement de la réaction d'Ehrlich puisque la solution contenait plusieurs grammes de sulfo-diazo-benzol par litre, au lieu des quelques centigrammes indiqués par Ehrlich.

En augmentant, même dans les plus grandes proportions, la quantité de la solution de nitrite de soude mêlée à la solution A, nous n'avons jamais pu rendre positive une urine à réaction primitivement négative ; nous avons seulement remarqué qu'il se produit alors, dans les urines faiblement positives, une coloration brunâtre qui masque la légère teinte rose. Ehrlich l'avait signalé déjà « une forte solution de diazobenzol n'empêche pas la réaction, mais rend sa distinction plus difficile par suite de l'entrée en jeu de pseudo-colorations qui peuvent couvrir et troubler la réaction rouge caractéristique ».

Pseudo-colorations. — Ces pseudo-colorations dont parle Ehrlich sont des teintes jaunâtre, brune,

caramel, de l'écume, bien différenciées par lui de sa réaction.

Ajoutons enfin que l'acide sulfanilique mal dissous, des réactifs trop vieux peuvent être une cause d'erreur. Les réactifs doivent être renouvelés tous les trois ou quatre jours en été, cinq à six jours en hiver; les urines doivent être fraîche émises ou, si l'examen ne peut se faire immédiatement, avoir été additionnées d'un peu d'éther qui empêche les fermentations ammoniacales.

Enfin, les médicaments absorbés par la voie digestive ou sous-cutanée et éliminés par les reins peuvent-ils communiquer à l'urine traitée par la réactif une coloration semblable à celle de la diazo-réaction?

Cnopf a constaté que les expectorants, narcotiques, stomachiques, styptiques, les antipyrétiques, le salol, le naphthol, l'acide carbonique, la crysarobine, n'avaient pas d'influence sur la diazo-réaction.

Seule la naphthaline donnerait une coloration rouge. MM. Lœper et Oppenheim ont obtenu avec de la créosote, du gaïacol, des colorations rouge-violet, rose avec l'antipyrine, une teinte assez accusée avec le benzo-naphthol.

Les médicaments habituellement usités: antipyrine, quinine, gaïacol, créosote, opium, morphine et dérivés, atropine, nous ont semblé indifférents; il en fut de même pour la cryogénine, le thiocol, le cacodylate et le méthyl-arsinate de soude. Seule, la naphthaline nous a donné un résultat positif. Nous

avons fait prendre à trois malades à réaction négative 1 gramme de naphthaline.

Deux de ces malades n'ont pas été influencés par le médicament ; les urines restèrent négatives. Chez le troisième malade, les urines traitées prirent une teinte rouge foncé et la mousse prit une couleur rouge, plus sombre que la coloration habituelle. Cette coloration disparut avec la cessation du médicament. Il pourrait donc y avoir là une petite cause d'erreur, peu importante, il est vrai, vu l'emploi très restreint de ce médicament, difficile à faire tolérer par les malades.

CHAPITRE III

Cause.

Avant d'étudier la cause de la diazo-réaction, il était permis de se demander si cette réaction était bien une réaction urinaire et si elle ne pouvait pas être rencontrée dans des liquides organiques autres que l'urine.

M. Widal n'a jamais observé la diazo-réaction dans le sérum des typhiques et n'a jamais pu la faire apparaître ni dans l'urine, ni dans le sérum des lapins injectés ou intoxiqués avec des doses massives et répétées de bacilles ou de toxines.

Nous avons recherché la diazo-réaction à plusieurs reprises dans le liquide pleural de 7 pleurésies dont la nature tuberculeuse était établie par l'examen clinique et par l'examen cytologique du liquide pleural, examen qui montrait une lymphocytose abondante.

Le résultat a toujours été négatif.

Même résultat pour le liquide céphalo-rachidien d'une méningite dont la nature tuberculeuse était affirmée par la clinique et l'examen cytologique du liquide.

Nous n'avons pu avoir de liquide ascitique d'une péritonite tuberculeuse.

De ces examens trop peu nombreux, nous n'osons conclure fermement; il est infiniment probable que la réaction d'Ehrlich est une réaction urinaire, mais il serait intéressant que des expériences nombreuses vinssent le prouver.

Cause. — Malgré de nombreux travaux parus sur ce sujet, la cause de la diazo-réaction est encore inconnue.

Ehrlich la recherche en vain dans les substances constituant de l'urine. « L'urée, les acides de l'urine, la créatine, la créatinine, la taurine, l'acide glycolique, l'acide oxalique, de même que les acides gras liquides et leurs sels, le sucre et l'albumine, ne donne aucune coloration avec le réactif ».

Même résultat négatif pour les corps de la série aromatique, auxquels il était naturel de penser.

De même pour les matières colorantes de la bile, les urines ictériques restant, d'ailleurs, généralement négatives.

De même encore pour l'acide hippurique, la tyrosine, l'acide phénol-éther-sulfurique.

« Les acides indoxylsulfuriques et scatoxylsulfuriques ne peuvent pas davantage être pris en considération, car on voit des urines qui en contiennent une

grande quantité rester complètement indifférentes au réactif. Les seules substances qui donnent une coloration rouge avec les alcalins sont les acides oxydes, comme l'acide hydroparakumarique et l'acide paraphényl-acétique, mais il donnent une coloration qui dure, au lieu de la coloration éphémère de la diazo-réaction ».

Luzzati prouve que ni l'albumine, ni la glucose, ni l'urée, n'influent sur la diazo-réaction.

D'après lui l'indigo, traité par le réactif, donne une coloration jaune pâle et l'indican ne paraît pas être la cause de la réaction, puisqu'il est souvent en très petite quantité dans le cas de réaction intense. « Le scatol, dit Rivier, donne une coloration rouge vineux qui ne saurait prêter à confusion, mais le naphthol a donné une très belle teinte rouge ressemblant beaucoup à celle de la diazo-réaction. »

Dans une thèse récente, M. Delbos conclut : « On ne connaît pas la substance qui donne lieu à la réaction d'Ehrlich. Il est à présumer que cette substance se forme dans les reins. Elle résiste à la fermentation, elle n'est détruite que par une chaleur élevée ou prolongée, elle est retenue complètement par le noir animal, partiellement par la filtration sur bougie ; l'alcool ou l'éther n'ont pas d'action sur elle ; les microbes (coli-bacille) ne la font pas disparaître ; on peut enfin parfois la retrouver dans certains extraits faits avec les résidus solides de l'urine.

« Par injection de bacilles d'Eberth ou de streptocoques à des lapins, on ne reproduit pas chez eux la

réaction d'Ehrlich, quel que soit le mode d'entrée de l'infection. On ne réussit pas davantage en leur injectant sous la peau de l'urine humaine donnant la réaction d'Ehrlich. L'expérimentation reste, par suite, encore tout à fait négative. »

Nombreuses et variées sont les hypothèses, qui, en dehors de l'ordre chimique, tentèrent d'expliquer cette réaction.

Ehrlich, ayant en vue spécialement la tuberculose pulmonaire, pense qu'il se fait au niveau des foyers caséeux suppurés une résorption de produits putrides, formés par destruction de globules de pus, qui, dans des circonstances favorables passent dans le sang.

Nissen fait remarquer que cette hypothèse ne rend pas compte de la présence de la DR dans la fièvre typhoïde, la rougeole ; pour lui, il s'agit de transformation microbienne.

Pour Feer, Agello, Jez, il s'agit de toxines microbiennes.

Dolgoff incrimine un corps azoté, probablement un acide sulfo-conjugué.

Brewing pense qu'il s'agit de résorption de produits de putréfaction au niveau des lésions pulmonaires.

Benedict admet qu'il s'agit de produits de putréfaction intestinale, car il a remarqué qu'en traitant des typhiques par le charbon, la diazo-réaction disparaissait en même temps que la fétidité des selles.

Munson et Certei incriminent l'acide acéto-acétique,

qui se trouve en grande quantité dans les urines de diabétiques. Mais nous dirons dès maintenant que nous n'avons jamais vu signaler et que nous n'avons jamais rencontré d'urines de diabétiques positives,

Cette recherche de la cause a été reprise dernièrement.

A la séance du 7 novembre 1903 de la Société de biologie, M. Monfet annonçait qu'il avait trouvé la cause de la réaction d'Ehrlich et que cette cause était l'indican. Il se basait, d'abord sur cette raison : une urine à indican donne une réaction plus fortement accusée qu'une urine sans indican ; ensuite sur ce fait qu'une liqueur contenant en solution les glucosides de la feuille d'indigo (*Indigofera officinalis*) donne nettement, traitée par le réactif, la coloration rouge de la réaction d'Ehrlich.

« Sous l'action combinée de l'acide chlorhydrique et de l'acide nitreux du réactif d'Ehrlich, dit M. Monfet, les glucosides de l'indigo se dédoublent peu à peu et la diazo-réaction apparaît dans toute son intensité. L'addition de l'ammoniaque serait nuisible ici puisqu'en saturant les acides, il s'opposerait au dédoublement des glucosides. »

M. Maillard, dans les séances suivantes, venait contredire les affirmations de M. Monfet. « L'indican, dit-il, ou indoxyle, n'est pas un glucoside et la réaction produite par M. Monfet sur une décoction d'*indigofera officinalis* diffère complètement de la réaction d'Ehrlich. « En effet, dit M. Maillard, le chlorure de diazobenzène parasulfoné contenu dans le réactif

d'Ehrlich peut bien former des colorants azoïques par copulation avec des amines, des phénols, etc..., mais à la condition que le milieu devienne alcalin. Une réaction sans $Az H^3$, telle que l'a faite M. Monfet, n'est pas une diazo-réaction ».

Puis recherchant ce que pouvait être la coloration obtenue par M. Monfet sur l'extrait d'indigofera, il conclut que ces réactions, d'ailleurs banales, sont dues, non pas à l'indoxyle, mais bien aux matières jaunes des feuilles, du groupe des tannins.

A la séance suivante, M. Monfet reconnaissait qu'il avait trop étroitement comparé l'indican urinaire à l'indican des indigofères.

Quoiqu'il en soit, et sans vouloir entrer dans la discussion de ces données chimiques pour lesquelles nous nous avouons incompetent, il nous a semblé intéressant, en présence de ces résultats contradictoires, de chercher quels rapports pouvait avoir l'indican avec la diazo-réaction.

Nous avons fait à ce sujet 112 examens d'urine chez des tuberculeux, et nous avons recherché l'indican par la méthode habituellement employée :

Mettre dans un tube gradué 3 cme. d'urine, 6 cme. d'acide chlorhydrique pur, incolore, 3 gouttes de liqueur de Labarraque — agiter fortement pendant 3 minutes, au moins. — Ajouter ensuite 1 cme. de chloroforme et remuer doucement le tout, quatre ou cinq fois. L'indican, quand il existe, teinte le chloroforme en bleu plus ou moins foncé.

Sur 112 cas nous avons trouvé 33 fois une réac-

tion positive correspondant avec la présence d'indican dans les urines :

29 fois une réaction négative correspondant avec l'absence d'indican ;

12 fois une réaction positive avec absence d'indican ;

29 fois une réaction négative avec présence d'indican.

Cette dernière constatation nous semble concluante ; si, en effet, on peut à la rigueur nous objecter, avec M. Maillard, que l'indoxyle est chose parfois difficile à déceler et que, peut-être, nous n'avons pas su le trouver dans les 12 cas de réaction positive avec absence d'indican, nous avons eu 29 fois une réaction franchement négative, avec cependant, la présence nette d'indican.

En outre, dans les 33 premiers cas, nous avons été loin de trouver un parallélisme entre l'intensité de la réaction et la quantité d'indican, et très souvent des urines fortement positives ne nous donnèrent que des traces d'indican.

Nous ferons remarquer enfin que la plupart de nos malades qui présentèrent de l'indican dans les urines, n'avaient pas et n'avaient pas eu antérieurement de troubles intestinaux.

De tout cela nous pouvons conclure que l'indican n'est pas la cause de la réaction d'Ehrlich, et que cette cause reste encore à trouver.

CHAPITRE IV

Diazo-réaction et tuberculose.

Depuis la publication des travaux d'Ehrlich, la diazo-réaction a été cherchée et étudiée dans nombre de maladies, fièvre typhoïde, diphtérie, fièvres éruptives, scarlatine, etc. Ses rapports avec la tuberculose, la tuberculose pulmonaire surtout, ont fait l'objet d'un certain nombre de travaux.

Ehrlich s'en occupe le premier. Après avoir rangé la tuberculose miliaire dans la catégorie des maladies où la diazo-réaction est de fréquence variable suivant ces maladies, il ajoute : « Quant à la tuberculose pulmonaire qui se présente cliniquement sous un jour si variable, nous ne voulons en décrire que deux catégories différentes : celle de la fonte aiguë des poumons qui se termine en peu de temps par la mort et la phtisie qui se prolonge pendant plusieurs années.

Au cours de la première, R est généralement positif, d'une manière très nette, pendant toute la durée

de la maladie. Dans l'autre, des intervalles d'un mois, peut-être même de plusieurs années sans R, alternent avec des périodes plus ou moins longues où R est positif.

Ces malades mourant enfin par suite des progrès de la maladie pulmonaire et non par suite d'une autre complication, R a généralement existé quelque temps avant. L'observation clinique montre que les périodes dans lesquelles R apparaît concordent avec des exacerbations du processus, exacerbations qui se traduisent, même si l'examen stéthoscopique ne montre pas de signes positifs, par la courbe de la température, la diminution des forces et les sueurs nocturnes.

Il faut bien remarquer que, contrairement à toutes les autres maladies, dans la phtisie pulmonaire, R n'a pas besoin d'être en rapport avec la fièvre, et qu'on est par cela même en droit de supposer, avec la plus grande vraisemblance, l'existence d'une phtisie, chaque fois qu'on trouve une R positive, pendant un certain temps, sans existence de fièvre ».

Nous verrons plus loin les conclusions d'Ehrlich sur les rapports de la diazo-réaction avec le pronostic de la tuberculose.

Brech trouve toujours la DR dans 80 cas de tuberculose pulmonaire examinés.

Lævinson, Grundies, Escherich, Michaëlis, Ruti-meyer, insistent sur sa valeur pronostique ; nous y reviendrons plus loin.

Georgiewsky estime que la réaction n'est en rela-

tion ni avec la fièvre, ni avec la quantité de bacilles des crachats. Elle lui semble apparaître arbitrairement.

Cnopf fait plus de 1180 examens d'urines chez un grand nombre de phtisiques et démontre que l'âge, la nature des aliments, l'état de transparence ou de trouble des urines, la diarrhée, les sueurs, l'apparence extérieure du corps, la fièvre, n'ont aucune influence marquée sur la diazo-réaction, tandis qu'elle est généralement plus intense et plus marquée dans les urines de l'après-midi que dans celles de la nuit ou du matin, qu'elle paraît augmenter ou diminuer en même temps que l'expectoration, enfin que les urines foncées la donnent plus souvent et plus fortement que les urines claires.

Nissen l'étudie chez les enfants dans les trois formes de tuberculose pulmonaire : aiguë, subaiguë et chronique.

Il les divise en trois groupes. Dans le premier groupe, la réaction n'est pas trouvée ou n'est trouvée que de temps en temps et le plus souvent, peu marquée : c'est le cas de la pneumonie chronique caséeuse qui se termine par la mort, avec formation progressive de foyers caséeux et de cavernes sans poussée de tuberculose miliaire.

Cette forme est plus fréquente chez les adultes que chez les enfants.

Deuxième groupe : La réaction apparaît, persiste un certain temps, disparaît, reparait et persiste pendant quelques jours ou quelques semaines avant la

mort. C'est le cas de la pneumonie tuberculeuse chronique avec formation de tubercules et de tuberculose miliaire.

Troisième groupe : R est d'abord absente, l'enfant a une simple bronchite, puis R apparaît subitement et très fortement, se renforce jusqu'à la mort qui est, en général, très rapide : tuberculose miliaire aiguë typique.

Nissen insiste ensuite sur la valeur diagnostique et pronostique de la réaction.

En 1884, Germain Sée écrivait : « Ce qui est le plus remarquable dans les recherches d'Ehrlich, c'est la présence singulière de cette réaction dans la plupart des cas de phtisie. Escherich a trouvé sur 20 phtisiques, 18 fois l'urine colorée vivement en rouge par l'acide sulfanilique. Sur 40 phtisiques, je n'ai pas vu manquer une fois cette réaction que je considère comme un signe des plus importants.

Malgré les objections de Penzoldt et de Pétri qui a examiné dans l'établissement de Gebersdorf 200 phtisiques, chez un grand nombre la réaction était caractéristique. Dans l'état actuel de la science, il est impossible de ne pas tenir compte des données acquises ; il n'est pas téméraire de leur accorder d'ores et déjà une valeur diagnostique et surtout pronostique ». M. Rivier, dans une thèse à laquelle nous avons fait de fréquents emprunts pour la partie bibliographique, et M. Coste, étudient la réaction d'Ehrlich dans ses rapports généraux avec

la clinique. M. Wood l'étudie surtout dans ses rapports avec la tuberculose pulmonaire.

M. Delbos, dans le travail cité, fait une étude clinique et expérimentale de cette réaction.

MM. Hamant et Goris la recherchent chez un grand nombre de malades du sanatorium d'Angicourt.

Ils concluent « 1° La diazo-réaction d'Ehrlich n'apparaît au cours de la tuberculose pulmonaire chronique, qu'à titre exceptionnel, et encore n'est-ce qu'à la période ultime de la maladie, quand il y a un véritable envahissement de l'organisme par le processus tuberculeux, avec réaction fébrile du malade, que l'on a quelque chance de la rencontrer ; elle aurait donc, de ce fait, une valeur pronostique très sombre.

2°.....

3° Les urines des malades arrivés à la période ultime de la maladie (et nous en avons examiné un certain nombre dans ce cas) sont loin de donner invariablement la diazo-réaction typique, contrairement à ce que certains auteurs ont affirmé à ce sujet.

4° Nous n'avons jamais rencontré la diazo-réaction en examinant les urines de malades apyrétiques, même quand ils étaient porteurs de lésions étendues.

5° Jamais nous ne l'avons constatée dans les urines de malades peu atteints et se trouvant au début, de la maladie, ni dans les urines de malades pour lesquels le diagnostic de tuberculose pulmonaire au début, douteux au moment de leur entrée, s'est confirmé par

la suite. On ne saurait donc compter sur elle pour établir le diagnostic précoce de maladie.

MM. Lœper et Oppenheim examinent 300 malades ; parmi eux, 195 sont examinés une ou deux fois seulement ; ils se répartissent ainsi :

95 à la première période ou au début de la deuxième période, avec intégrité de l'état général et absence de fièvre ; aucun ne donna la réaction ;

30 malades à la deuxième période, avec mauvais état général, fièvre, amaigrissement : une fois réaction fortement positive ;

14 fois positive, 15 fois douteuse.

67 malades cavitaires ainsi répartis :

35 sujets apyrétiques avec bon état général ;

24 fois R douteuse ; 10 fois R positive. Une fois R fortement positive.

32 sujets atteints de fièvre hectique, anorexiques cachectiques, qui donnent : 13 fois R positive ; 19 fois R fortement positive. Parmi ces 19 malades, 11 succombèrent dans la semaine qui suivit l'examen.

105 malades furent suivis pendant plusieurs semaines ou plusieurs mois et examinés tous les huit jours. Ils se répartissent ainsi :

29 malades à la première période : 2 seulement présentèrent la R positive pendant quelques jours, coïncidant avec une poussée fébrile ;

27 malades à la deuxième période : 13 avaient un bon état général ;

Un seul eut une réaction positive qui disparut la semaine suivante.

14 avaient de la fièvre, des lésions étendues et à marche progressive : deux fois absence de R ; trois fois R positive persistant à tous les examens ; trois fois alternativement R positive et douteuse, la présence de R coïncidant avec une élévation thermique et une aggravation de l'état général.

5 malades de cette série, les plus gravement atteints, présentèrent constamment une R forte ; 2 moururent un mois environ après le premier examen.

Enfin 48 malades à la troisième période. Ils sont divisés en deux groupes.

Premier groupe : 15 malades avec état général satisfaisant.

6 n'eurent qu'une R douteuse ou nulle.

4 eurent alternativement une R douteuse ou positive ; aucun de ces dix malades ne mourut à l'hôpital.

2 eurent constamment une R positive et une R positive forte et quittèrent l'hôpital, l'un mourant, l'autre en assez bon état.

Enfin les trois derniers malades, d'abord négatifs ou douteux, eurent une R fortement positive, plus ou moins longtemps avant leur mort.

Deuxième groupe : 33 malades à tuberculose très avancée, avec fièvre hectique.

30 malades eurent, dès le début, une réaction positive ; 25 moururent à l'hôpital, avec une survie de 2 mois, 2 mois 1/2, exceptionnellement de 4 mois.

5 autres quittèrent le service moribonds.

Les 3 derniers, d'abord négatifs, donnèrent la réaction quelques semaines avant leur mort.

Nous avons tenu à donner ces chiffres en détail, parce que nous aurons à les mettre en parallèle avec ceux que nous avons trouvés.

MM. Lœper et Oppenheim concluent :

« La réaction d'Ehrlich peut apparaître d'une manière intermittente dans les urines de tuberculeux à lésions peu avancées et dont l'état général est encore assez bon. Elle paraît alors coïncider avec une poussée fébrile et traduit vraisemblablement l'éclosion de nouveaux foyers bacillaires. Sa présence dans ces cas, tout en ayant une grande importance, n'entraîne pas un pronostic très grave.

Lorsque, au contraire, elle s'installe d'une manière définitive, lorsqu'on la trouve intense dans tous les examens pratiqués à plusieurs jours d'intervalle, fût-ce même chez un malade peu avancé et apyrétique, on peut affirmer qu'il s'agit d'une tuberculose très grave et à marche rapide.

D'autre part, ajoutent-ils, nous n'avons pas vu un seul malade arrivé à la période ultime de l'affection chez lequel la diazo-réaction fit défaut ; nous n'entendons pas dire qu'elle ne puisse pas disparaître pendant la période agonique, comme le croit Michaélis, bien que nous n'ayons jamais constaté ce fait, pour la tuberculose, mais nous croyons que l'absence de la réaction d'Ehrlich, constatée à plusieurs reprises chez un tuberculeux avancé permet d'affirmer que la terminaison n'est pas imminente et qu'une sur-

vie de plusieurs semaines est presque sûrement assurée au malade. Il s'en suit que la valeur pronostique de la diazo-réaction dans la tuberculose pulmonaire est à nos yeux considérable. Présente, elle permet d'affirmer, même chez un sujet en apparence peu atteint, qu'il s'agit d'une forme grave, à marche rapide, que les efforts thérapeutiques seront vains, que la survie ne dépassera sans doute pas deux ou trois mois. Fait-elle défaut au contraire, même chez un sujet très affaibli, cachectique, miné par la fièvre hectique, on peut dire que la phase ultime n'est pas arrivée, qu'une longue rémission n'est pas impossible, que vraisemblablement, la mort ne surviendra pas avant plusieurs semaines. »

On voit que si les divers auteurs cités ont attribué à la DR une valeur pronostique considérable, des divergences importantes se montrent entre eux, sur la fréquence de cette réaction dans les diverses périodes de la tuberculose pulmonaire ; peu fréquente, inconstante, même chez les tuberculeux qui meurent, d'après MM. Hamard et Goris, n'apparaissant jamais au début de la maladie — elle se verrait, au contraire, à toutes les périodes, d'après MM. Lœper et Oppenheim et serait constante à la phase terminale de la maladie.

Reprenant ces travaux, qui nous semblaient d'un grand intérêt, nous avons recherché la DR dans les différentes formes de tuberculose :

Osseuse, ganglionnaire, méningée, péritonéale, pleurale et pulmonaire.

Nous serons bref sur les premières formes dont nous n'avons eu qu'un nombre restreint de cas ; nous insisterons surtout sur la tuberculose pulmonaire.

Nos recherches personnelles ont porté sur près de 400 malades et nous avons fait plus de 1900 diazo-réactions. Nous avons examiné des malades venus à la consultation et surtout des malades hospitalisés, le plus grand nombre dans un hôpital privé, les autres dans le service du Dr Widal, à l'hôpital Cochin.

Un très grand nombre de ces malades, presque tous ceux qui donnèrent la R positive, furent suivis jour par jour, parfois examinés deux fois par jour.

Un certain nombre d'autres malades, porteurs de lésions avancées et donnant une réaction négative, furent examinés aussi quotidiennement.

Les autres malades, porteurs de lésions à des degrés divers, mais dont l'état général était bon, furent examinés tous les quatre ou cinq jours.

Nous avons examiné soigneusement, pendant toute la durée de la crise, les malades en poussée aiguë, et primitivement négatifs, quel que fût le degré de leur lésion.

Reste enfin un petit nombre de malades qui, par suite d'un séjour très court à l'hôpital ou pour d'autres motifs, ne purent être examinés qu'un petit nombre de fois, cinq, quatre, trois ou deux fois.

Tuberculose osseuse et ganglionnaire.

Les auteurs sont d'accord pour constater la rareté de la diazo-réaction dans la tuberculose osseuse ou ganglionnaire. Rivier dans sa thèse relève 19 cas de tuberculose osseuse, ganglionnaire ou articulaire : sur ces 19 cas, 17 restèrent négatifs, 2 furent positifs.

Nous avons examiné 8 malades porteurs de tuberculose osseuse : 3 cas de tumeur blanche du pied, avec suppuration ; 1 cas de tumeur blanche du cou-de-pied avec suppuration, accompagné de synovite fongueuse de la main ; trois cas de tumeur blanche du genou avec suppuration ; enfin 1 cas de coxalgie avec abcès multiples, larges décollements des muscles de la cuisse, suppuration abondante, état général mauvais, chez un enfant de 12 ans. Chez tous ces malades la tuberculose restait localisée et les poumons paraissaient sains. 6 de ces malades supportaient bien leur lésion locale ; l'état général était bon ; la réaction fut constamment négative.

Le petit coxalgique dont nous avons signalé le mauvais état général donna une réaction fortement positive. La dernière malade enfin, cachectisée par une abondante suppuration provenant d'une tumeur blanche du genou, donna une réaction d'abord négative qui devint positive quatre semaines avant sa mort.

Nous avons examiné 5 cas de tuberculose ganglionnaire chez des malades dont les poumons étaient indemnes ou simplement suspects, et dont l'état général était assez satisfaisant ; la réaction fut constamment négative.

Nous voyons donc que dans la tuberculose osseuse, articulaire ou ganglionnaire, la diazo-réaction n'apparaît que dans les cas particulièrement graves ; sa présence dans la tuberculose osseuse ou articulaire en montrant l'intoxication de l'organisme par le bacille tuberculeux, pourrait être d'un appoint sérieux dans la détermination à prendre pour l'intervention ou la non-intervention chirurgicale.

Péritonite tuberculeuse.

Nous verrons que la diazo-réaction apparaît avec une fréquence variable dans la tuberculose des séreuses. Dans la péritonite tuberculeuse, des cas relevés par Rivier, nous devons conclure à sa grande fréquence ; Rivier cite, en effet, 8 cas positifs sur 9. Malheureusement nous devons nous contenter de cette brève statistique sans détails.

Nous y ajouterons un cas personnel de péritonite tuberculeuse, avec évolution lente, sans grande réaction fébrile, dans lequel les urines restèrent négatives.

Méningite tuberculeuse

La recherche de la réaction d'Ehrlich dans le cours de la méningite tuberculeuse nous a semblé

intéressante aujourd'hui surtout que les recherches de MM. Chauffard, Widal et Froin ont montré la fréquence relative des hémorrhagies méningées curables, hémorrhagies dont le tableau symptomatique rappelle souvent le tableau de la méningite aiguë, de la méningite tuberculeuse ou de l'urémie. Nous reviendrons plus tard sur ce diagnostic différentiel. Disons dès maintenant que les auteurs sont d'accord pour constater que la réaction d'Ehrlich est fréquente, mais non constante dans la méningite tuberculeuse. Rivier relève 40 cas, 13 furent positifs, 17 négatifs ; lui-même en a observé 2 cas, tous deux furent négatifs. Nous pouvons ajouter un cas personnel dans lequel les urines restèrent négatives.

Pleurésie tuberculeuse

La diazo-réaction, d'après Clémens et Georgiewsky, n'apparaîtrait que dans les pleurésies tuberculeuses, les pleurésies non tuberculeuses ne la donnant jamais. Fréquente dans le premier cas, elle ne serait pas constante.

MM. Lœper et Oppenheim l'ont trouvée présente neuf fois sur 14 cas de pleurésie séro-fibrineuse certainement tuberculeuse ; douteuse dans 2 cas de pleurésie probablement tuberculeuse ; négative, dans 2 cas de pleurésie de cause indéterminée. Deux cas de pleurésie purulente tuberculeuse leur ont donné des résultats positifs ; résultats douteux dans un cas de pleurésie purulente à pneumocoque ; négatifs dans

3 cas de pleurésie purulente à streptocoque ou putride.

Nous avons examiné 7 pleurésies séro-fibrineuses dont la nature tuberculeuse était établie par la clinique et par l'examen cytologique du liquide ; aucune ne nous donna la réaction, pas plus d'ailleurs qu'une pleurésie purulente tuberculeuse. Deux pleurésies séro-fibrineuses d'origine mécanique et une pleurésie putride restèrent également négatives.

Abordons enfin l'étude de la tuberculose pulmonaire.

Tuberculose pulmonaire. — Nous étudierons successivement la tuberculose aiguë et la tuberculose chronique.

Tuberculose aiguë. — Tous les auteurs sont d'accord pour reconnaître la grande fréquence, pour ne pas dire la constance de la diazo-réaction dans les cas de granulie. Rivier a réuni 57 cas de tuberculose miliaire aiguë avec 57 résultats positifs. Clémens en cite 73 cas tous positifs.

MM. Lœper et Oppenheim ajoutent 6 cas personnels dans lesquels la réaction fut constamment positive. Nous donnerons ici l'observation de deux malades dont la tuberculose prit soudain une marche aiguë.

OBSERVATION I (Personnelle).

P... Augustine, âgée de 19 ans, sans profession, est amenée le 20 octobre 1903, à l'hôpital Bon-Secours et placée salle Sainte-Thérèse, au lit n° 20.

Nous la trouvons couchée en chien de fusil, dans un état de grande prostration et répondant difficilement aux questions qu'on lui pose.

Les parents interrogés ne signalent chez la jeune fille aucun antécédent héréditaire ou personnel. Pas de maladies antérieures ; réglée à 14 ans, assez régulièrement. La malade toussait et crachait depuis plus de trois mois, avait maigri et remarqué une grande diminution de forces, mais ne gardait pas la chambre et s'alimentait convenablement, lorsque brusquement l'état de la malade s'aggrava ; deux jours avant son entrée à l'hôpital, elle fut prise de fièvre et dut s'aliter ; la respiration devint haletante et la malade tomba rapidement dans cet état de torpeur où nous la voyons aujourd'hui.

C'est une malade pâle, très amaigrie ; elle se plaint vaguement de la tête, a du subdélire et une dyspnée intense.

Inspection. — Thorax amaigri. Signe d'Empis : hypérésie thoracique.

A la percussion : submatité dans les fosses sus et sous-épineuses.

Auscultation. — En arrière, au sommet droit, souffle caveux avec râles ; à gauche respiration soufflante ; à la base gauche, râles de congestion. En avant submatité dans les régions sous-claviculaires, souffles caveux et râles des deux côtés, surtout à gauche.

Pas de taches rosées ; pas de gargouillement dans la fosse iliaque, pas de diarrhée.

Cœur normal. Foie normal. Pas de rate appréciable.

Le séro-diagnostic, tenté plusieurs fois, fut toujours négatif.

Urines. — Pas de sucre, pas d'albumine, traces d'indican.

Le diagnostic porté fut celui de tuberculose aiguë faisant suite

à une tuberculose chronique et affectant la forme typhoïde. Pronostic très grave.

A ce moment à notre grande surprise la diazo-réaction était négative.

La malade reste pendant près de dix jours dans cet état, prostrée, couchée en chien de fusil, indifférente à tout, avec une dyspnée intense, toussant et crachant, avec une température oscillant entre $37^{\circ}8$ et $38^{\circ}4$, avec parfois des montées à $38^{\circ}8$, $39^{\circ}8$. Toujours pluie de râles en avant et en arrière.

La réaction, reste pendant toute cette période, négative ou douteuse.

Vers le dixième jour l'état de la malade semble s'améliorer ; la fièvre tombe, la torpeur est moins accusée ; la dyspnée moins intense ; bientôt la malade répond aux questions qu'on lui pose ; elle s'alimente un peu.

A ce moment la diazo-réaction commence à devenir positive faible.

La rémission signalée ne dure que quelques jours. A partir du 24, la température remonte à 38° , $38^{\circ}4$; la dyspnée augmente ; la malade a des sueurs abondantes, elle tousse et crache beaucoup ; les quintes de toux provoquent des vomissements.

Du 24 au 30 la diazo-réaction est positive faible mousse rosée n° 4.

Le 30. — DR. P. mousse rosée n° 3.

31. — DR. P. mousse rouge n° 2.

1^{er}. — Diazo-réaction négative mousse jaune orange.

Du 2 au 5. — DR. P. mousse rosée n° 4.

Du 5 au 8. — Négatif mousse orange.

L'état de la malade s'aggrave encore ; la température se maintient entre 38° et $39^{\circ}4$; la dyspnée est intense ; l'auscultation

montre des râles de congestion nombreux à la base droite en arrière, du gargouillement dans les deux fosses sous-claviculaires. Tout s'exagère et la malade s'éteint le 15 novembre.

Du 10 au 15. — Diazo-réaction positive mousse rouge n° 1

Le 15. — Diazo-réaction positive mousse rouge n° 2.

OBSERVATION II (Personnelle résumée).

Louise R..., 25 ans, sans profession, entrée le 12 juin 1903 salle Sainte-Thérèse, lit n° 21.

Antécédents héréditaires. — Néant.

Antécédents personnels. — Cataracte double apparue vers l'âge de deux ans et demi, cataracte qui ne laisse plus qu'une vision très obtuse. Tumeur blanche du genou dans l'enfance.

Etat actuel. — Cataracte double, ankylose du genou gauche en extension, et pied gauche en varus équin. Réglée à 13 ans, irrégulièrement depuis l'âge de 23 ans. La malade tousse depuis 18 mois; elle a maigri, perdu ses forces, peu d'appétit, digestions bonnes, selles normales, pas d'hémoptysie, pas de fièvre.

Auscultation. — Caverne sèche et bien limitée à droite, en arrière. Sommet gauche légèrement congestionné.

Cœur et foie normaux.

DR. négative.

La malade supportait bien ses lésions, lorsque vers le 15 octobre, l'état local et général s'aggravent; la fièvre apparaît, irrégulière, avec de grandes oscillations; la malade a des étouffements, des accès de dyspnée, d'abord nocturnes, puis nocturnes et diurnes, des sueurs abondantes; la toux et les crachats augmentent; la malade s'alimente mal.

Au sommet gauche, en arrière, on entend du souffle et des craquements ; craquements également en avant, à droite. Râles de congestion à la base gauche.

L'état de la malade va s'aggravant sans cesse ; la fièvre est considérable ; la dyspnée intense ; la malade s'alimente de moins en moins et meurt le 8 novembre.

Urines : pas d'albumine, ni de sucre, traces d'indican.

Du 15 au 30 D R. P. m. rouge n° 3.

Le 1^{er} D R. P. m. rouge, n° 2.

Le 2 D R. P. m. rose, n° 2.

Du 3 au 7 D R. P. m. rouge carmin, n° 1.

De la première observation nous retiendrons que la DR n'est pas apparue dès le début de la crise aiguë, mais dix jours après ; et que, même lorsque cette réaction se fût établie, la courbe fut loin d'être positive d'une manière nette et continue.

Dans la seconde observation, nous voyons la réaction d'abord négative, alors que l'état général de la malade était satisfaisant, devenir positive quelques jours après le début de la poussée aiguë, et la courbe rester jusqu'à la mort régulièrement et fortement positive.

Tuberculose chronique.

La fréquence de la diazo-réaction dans la tuberculose chronique est très variable suivant les degrés ; cela ressort nettement des travaux de tous les auteurs.

Nous l'étudierons donc successivement dans la première, deuxième et troisième période.

Première période. — Nous avons examiné soixante-huit malades à cette période. Les uns, le plus grand nombre, avaient une tuberculose sans grand fracas, sans fièvre, et avec un état général assez peu touché. D'autres furent examinés en pleine poussée fébrile, alors que l'élévation de la température, l'augmentation des sueurs, de la toux et des crachats, les signes stéthoscopiques parfois, témoignaient d'une nouvelle poussée de tubercules.

Une statistique détaillée de ces différents cas nous semble ici complètement inutile. Qu'il nous suffise de dire que dans cette période, ni chez les malades apyrétiques et avec un état général satisfaisant, ni chez les malades dont l'organisme semblait plus fortement atteint, ni chez les malades en poussée aiguë, fébrile, nous n'avons jamais trouvé la réaction d'Ehrlich.

Deuxième période. — Et cela ne nous surprend pas puisque même à la deuxième période, la diazo-réaction est, à nos yeux extrêmement rare.

Sur 132 malades examinés à cette période, neuf seulement donnèrent la réaction, et encore étaient-ils tous en poussée aiguë et à cette période où sous le ramollissement des tubercules des cavernules se creusent. Chez six de ces malades, la tuberculose sembla dès ce moment, prendre une violence toute particulière ; la fièvre, les sueurs, l'amaigrissement, la perte des forces et de l'appétit, montraient que la

tuberculose était sortie de sa torpeur et prenait une marche rapide ; ces malades quittèrent l'hôpital en très mauvais état.

Trois autres malades passèrent peu après à la troisième période. Des cavernules, d'abord, puis des cavernes se creusèrent et les malades moururent.

Les autres malades, 123 ne donnèrent jamais de diazo-réaction.

Parmi eux, 80 avaient un état général assez satisfaisant, peu ou pas de fièvre, conservation de l'appétit et des forces.

Les 43 autres étaient plus fortement atteints : troubles digestifs, sueurs abondantes, fièvre, grande fatigue. Chez aucun de ces 123 malades examinés tous les 4 ou 5 jours au moins, tous les jours lorsqu'ils furent en poussée aiguë, tous les jours aussi pendant les jours qui suivirent cette crise, nous n'avons trouvé la diazo-réaction, même lorsque l'exagération des signes physiques et de la fièvre témoignaient d'une exacerbation de la maladie.

Nous voyons donc que dans ces deux périodes, la réaction est extrêmement rare, et nous sommes loin des chiffres donnés par MM. Lœper et Oppenheim qui trouvent à la première période, deux malades positifs d'une manière passagère, il est vrai, sur 124 malades ; et à la deuxième période sur 57 malades, 24 positifs d'une manière plus ou moins continue.

Nous nous rapprochons plutôt des conclusions de MM. Hamant et Goris qui n'ont jamais trouvé la réac-

tion dans les urines des malades peu atteints et se trouvant au début de la maladie, ni dans les urines des malades douteux à leur arrivée et dont la tuberculose s'est confirmée par la suite.

Troisième période. — Restent les malades de la 3^e catégorie, les malades cavitaires. Nous avons examiné 162 malades de cette catégorie.

82 ne nous donnèrent jamais la réaction ;

80 eurent au contraire une réaction positive plus ou moins intense et continue.

1^{er} Groupe. — *Malades à réaction négative.* — Parmi les 82 malades négatifs un grand nombre, 34, supportaient assez bien leurs lésions, souvent considérables ; ils avaient peu ou pas de fièvre, une conservation remarquable des forces et de l'appétit.

D'autres, 28, avaient un état général moins satisfaisant, une fièvre peu élevée, en général, des troubles digestifs, des sueurs nocturnes, un amaigrissement considérable. — Néanmoins ces malades s'alimentaient d'une manière suffisante et n'étaient pas alités.

Les autres enfin, 20, présentaient au contraire le tableau classique de la cachexie finale et ce nous était, au début de nos recherches, un étonnement de ne pas trouver chez ces malades la réaction positive ; nous en sommes moins surpris aujourd'hui puisque nous savons que des malades peuvent mourir de phtisie sans avoir jamais présenté la réaction d'Ehrlich.

Parmi ces 82 malades, un certain nombre présen-

tèrent à un moment donné une poussée aiguë : exagération de la fièvre et des symptômes fonctionnels, poussée congestive ou poussée nouvelle de tubercules décelée par l'auscultation. Nous n'avons jamais trouvé chez ces malades, examinés tous les jours pendant la crise, et tous les jours aussi pendant les 4 ou 5 jours qui suivirent la crise, la réaction positive passagère signalée par les auteurs.

Quelques malades à réaction négative jusque-là présentèrent bien, à la suite de ces poussées aiguës, une réaction positive; mais cette réaction loin d'être passagère persista — et si chez ces malades la poussée aiguë put s'atténuer, la tuberculose n'en sembla pas moins dès ce moment, avoir pris une violence très particulière; la fièvre persista, les troubles digestifs s'aggravèrent et les malades s'acheminèrent plus ou moins rapidement vers la mort.

Si nous cherchons maintenant ce que sont devenus ces 82 malades, nous voyons que 58 ont quitté l'hôpital, dont 10 en très mauvais état.

17 sont encore en traitement : 14 sont dans un état assez satisfaisant, les trois autres, au contraire, semblent arrivés à la cachexie finale et l'examen clinique fait prévoir une terminaison rapide.

Enfin et ceci nous semble important pour le pronostic, 7 de ces malades moururent sans avoir, à aucun moment, présenté la réaction d'Ehrlich; 4 de ces malades avaient été examinés tous les jours, pendant un mois au moins; 3 furent examinés, quelques fois seulement.

Deuxième groupe. — Malades à réaction positive. — Sur 162 malades, 80 nous ont donné une réaction positive plus ou moins forte et continue.

De ces 80 malades, 25 ont quitté l'hôpital. Tous étaient des tuberculeux à lésions très avancées et à état général mauvais, avec fièvre hectique souvent considérable, sueurs et troubles gastriques ; pour tous le pronostic était très sombre. Nous avons pu avoir des nouvelles de 6 d'entre-eux ; 5 sont morts, le dernier est mourant.

21 malades sont encore en traitement. Parmi eux 13 sont dans un état très grave qui permet de prévoir une terminaison rapide ; chez les 8 autres le pronostic reste fatal mais la survie semble devoir être un peu plus longue.

Enfin 32 malades ayant présenté la réaction d'Ehrlich sont morts pendant le temps de nos recherches.

Nous les avons divisés en quatre groupes suivant l'intensité de la réaction et suivant le temps de l'observation :

1° 14 malades, suivis pendant plus d'un mois, sont morts avec une courbe fortement positive ;

2° 7 malades, suivis pendant moins d'un mois, sont morts avec une courbe fortement positive ;

3° 5 malades suivis pendant plus d'un mois, sont morts avec une courbe positive, mais faible ou discontinue ;

4° 5 malades, suivis pendant moins d'un mois, sont morts avec une courbe faible, discontinue.

Enfin nous mettrons à part un malade qui présentait une seule réaction positive, le trente-sixième jour avant sa mort et des réactions constamment négatives pendant les trente-six derniers jours.

Nous reconnaissons volontiers que ces groupes sont parfois assez mal limités, mais nous verrons combien variable est la manière de se comporter des malades vis-à-vis de la diazo-réaction.

Nous donnerons donc d'abord quelques observations de malades décédés sans réaction ; puis quelques observations des quatre groupes de malades décédés avec réaction ; enfin quelques observations de malades sortis de l'hôpital avec la diazo-réaction positive et morts par la suite.

Ces observations nous rendront facile l'étude des deux grands points qui intéressent la clinique : La diazo-réaction peut-elle servir au diagnostic de tuberculose ? Peut-elle servir à établir le pronostic ?

PREMIÈRE SÉRIE.

Malades morts sans avoir présenté la D.R.

Nous donnons ici les observations de 4 phtisiques qui, examinés quotidiennement pendant les 39, 37, 27 et 24 derniers jours, ne présentèrent jamais la réaction d'Ehrlich.

Nous les faisons suivre de l'observation d'un malade qui présentait une seule réaction positive le

trente-septième jour avant sa mort et des réactions constamment négatives pendant les trente-six derniers jours.

OBSERVATION III (personnelle).

Q..., 43 ans, garçon de magasin, entré le 10 octobre 1903, salle Saint-François, lit n° 7.

Antécédents héréditaires. — Mère morte de tuberculose pulmonaire. Deux sœurs qui toussent.

Antécédents personnels. — Fièvre typhoïde à 22 ans.

Tousse depuis deux ans. L'année dernière, hémoptysie peu abondante.

Examen. — Malade très amaigri, les muscles ont disparu ; perte des forces, sueurs nocturnes, tousses et crache peu ; crachats muco-purulents ; peu de fièvre, soir : 38°7.

Laryngite qui se traduit par de l'enrouement, de la douleur spontanée, et accrue par la déglutition. Un peu de dysphagie.

Anorexie sans douleurs gastriques ni vomissements ; selles normales.

Poumons. — Submatité aux sommets droit et gauche, en arrière, au sommet gauche en avant.

Auscultation. — Arrière : gros souffle caverneux avec râles au sommet droit. Respiration soufflante et craquements au sommet gauche. Râles de congestion à la base droite.

En avant : respiration soufflante, expiration prolongée à gauche.

Cœur et foie normaux.

Larynx. — Infiltration bacillaire des deux bandes ventri-

culaires qui recouvrent les cordes vocales ; éminences un peu rouge et légèrement gonflées.

Urines. — Pas de sucre, pas d'albumine. DR. N.

Le malade reste levé une partie de la journée.

Peu à peu les forces diminuent ; le malade va se cachectisant de plus en plus ; il se plaint beaucoup du larynx qui empêche toute alimentation solide ; la température est peu élevée, n'allant souvent pas à 38° le soir, le dépassant rarement ; les signes stéthoscopiques se modifient peu ; au sommet droit, en avant, les tubercules subissent la fonte caséuse.

A partir du 27 octobre, le malade ne se lève plus ; il s'alimente de moins en moins ; sa laryngite est devenue très douloureuse ; il meurt le 4 novembre 1903.

Ce malade examiné tous les jours n'a jamais présenté la réaction d'Ehrlich.

OBSERVATION IV (Personnelle).

G..., 37 ans, couturière, entre le 26 novembre 1903, salle Sainte-Geneviève, lit n° 2.

Antécédents héréditaires. — Mère morte de pneumonie.

Antécédents personnels. — Pleurésie à 14 ans, du côté gauche ; une autre, du même côté, à 28 ans. Phlébite dans le cours de la pleurésie ; tousses depuis un an ; une hémoptysie il y a six mois.

Réglée à 13 ans, irrégulièrement depuis un an.

La malade est pâle, considérablement amaigrie, un peu anhélanter ; elle tousse et crache beaucoup ; ses crachats sont caractéristiques, nummulaires, muco-purulents.

Peu forte, depuis sa dernière pleurésie, elle a noté depuis un an surtout, une perte rapide des forces, de l'amaigrissement, des sueurs la nuit et des troubles gastriques : anorexie, digestions laborieuses. Elle mange peu en ce moment : lait et potages ; fièvre peu considérable : 38° soir.

Inspection. — Thorax amaigri, avec voussure à la base gauche en arrière.

Percussion. — Matité dans les fosses sus et sous-épineuses droites. Submatité dans les fosses sus et sous-épineuses gauches. Submatité dans la fosse sous-claviculaire gauche.

Auscultation. — En arrière, au sommet gauche, souffle amphorique avec quelques râles ; au sommet droit, respiration saccadée, rude, quelques râles ; à la base droite, râles de congestion.

En avant : à droite, gros souffle amphorique ; à gauche, respiration rude, râles.

Le cœur est normal, le foie aussi.

Urines. — Pas de sucre ; très léger nuage d'albumine ; indican appréciable. DR. N.

Le 8. — La malade a de la diarrhée.

Le 11. — Elle est un peu mieux ; elle s'alimente avec un peu plus d'appétit ; la diarrhée a beaucoup diminué.

Prise de nouveau par de la diarrhée, la malade se cachectise de plus en plus ; la fièvre oscille dans les environs de 38° le soir, 38° $\frac{2}{4}$, avec rémission le matin ; les râles persistent ; la dyspnée augmente, nocturne d'abord, puis continue et la malade s'éteint le 2 janvier.

Nous ne donnerons pas le détail fastidieux des DR ; qu'il nous suffise de dire que, suivie tous les jours depuis son

entrée jusqu'à sa mort, *la maladie n'a jamais présenté de D. R. d'Ehrlich positive.*

OBSERVATION V (Personnelle. Résumée).

M... Pierre, journalier, 46 ans, entré le 3 décembre 1903, salle Saint-Henri, lit n° 4; décédé le 28 décembre. Tuberculose pulmonaire au troisième degré. Cachexie. Température peu élevée: 37°8, 38° ou 38°,2 le soir, sensiblement normale le matin.

Auscultation. — En arrière, caverne volumineuse avec gargouillement au sommet droit; caverne moindre au sommet gauche; caverne volumineuse à droite, en avant.

Ce malade meurt le 28 décembre, avec tout le tableau clinique de la cachexie tuberculeuse.

Du 4 au 28 décembre la réaction fut constamment négative.

OBSERVATION VI (Personnelle. Résumée).

B... Armand, 45 ans, comptable, entré le 4 novembre, décédé le 13 décembre, salle Saint-Henri, lit n° 13.

Tousse depuis deux ans. Laryngite depuis 7 mois; s'alimente mal; peu de fièvre; sueurs abondantes; perte des forces; tousses et crache beaucoup; crachats caractéristiques.

Larynx. — Infiltration considérable de la bande ventriculaire gauche qui recouvre presque entièrement la corde vocale; infiltration moindre de la bande ventriculaire droite.

Poumons. — Caverne volumineuse à droite, avec gargouillement; caverne moindre à gauche.

Ce malade se cachectise assez lentement, tombe dans le marasme et meurt le 13 décembre, *ayant présenté constamment pendant ces 39 jours une réaction négative*, sauf deux réactions douteuses le 16 novembre et le 4 décembre, jour de sa mort,

A cette liste, nous pouvons ajouter trois malades, morts de tuberculose pulmonaire chronique, avec réaction d'Ehrlich négative ; mais l'un de ces malades ne fut examiné que peu de jours avant sa mort, et les deux autres ne furent suivis qu'irrégulièrement.

OBSERVATION VII (Personnelle. Résumée).

B...., 17 ans, télégraphiste, salle Saint-Henri, lit n° 2, entré le 4 novembre 1903. Pas d'antécédents héréditaires, ou personnels.

Etat actuel. — Tousse depuis plus d'un an ; amaigrissement, perte de forces, sueurs nocturnes ; diarrhée depuis deux mois environ.

Laryngite depuis trois mois, douloureuse et entraînant de la dysphagie ; s'alimente très peu ; fièvre peu considérable, oscille dans les environs de 38° le soir.

Auscultation. — En arrière ; souffle caverneux, et gargouillement au sommet gauche ; râles à la base gauche.

En avant, souffle caverneux et gargouillement au sommet gauche.

Cœur et foie normaux.

Urines. — Ni sucre, ni albumine.

Le malade va se cachectisant de plus en plus; la laryngite gêne notablement l'alimentation. Quinze jours avant sa mort, le malade ne prend plus qu'un peu de lait et de potage. Il meurt dans le marasme le 29 décembre 1903.

Une seule fois, le 6 novembre, il présente une réaction positive, mousse rose n° 2. *Pendant les 36 derniers jours, la réaction fut constamment négative.*

DEUXIÈME SÉRIE.

Malades décédés ayant présenté la réaction positive.

Nous donnons d'abord quelques observations de malades ayant présenté la réaction d'Ehrlich d'une manière nette et continue; puis quelques observations de malades à courbe faible et discontinue.

OBSERVATION VIII (Personnelle).

D.... Léon, brocheur. âgé de 21 ans, entre le 14 octobre, salle Saint-François, lit n° 1, pour de la toux, de l'amaigrissement et de la perte des forces. Il est pâle, maigre, peu musclé, pèse 49 kil. 500. Ses antécédents héréditaires sont nuls, et il s'est très bien porté jusqu'à l'âge de 20 ans. A cette époque, il a commencé à tousser; début par une bronchite et hémoptysie initiale, hémoptysie peu abondante qui dure deux jours. Peu après, les forces diminuent, le malade maigrit, a des sueurs nocturnes, perd l'appétit.

Incapable de travailler, il entre à l'hôpital. Il tousse beau-

coup et expectore en abondance des crachats muco-purulents; il se sent très fatigué, reste toutefois levé une partie de la journée; sueurs nocturnes, peu de fièvre, fort peu d'appétit.

La percussion montre en arrière à gauche, de la submatité; à droite, de la matité; à droite, en avant de la submatité.

Auscultation. En arrière, gros souffle caverneux et râles caverneux au sommet droit; en avant, souffle caverneux, avec râles sous la clavicule droite.

Le cœur est normal; foie et rate normaux.

Les urines ne donnent pas de sucre, mais un nuage d'albumine.

Du 15 au 20. — DR. P. M. rose n° 5.

Du 21 au 25. — DR. P. M. rose n° 4; le malade a de la fièvre à grandes oscillations, 38,8 le soir, 37 le matin. Le 26, il se sent oppressé: 38,5 le soir. Le 27, au matin 38,4; le malade a une hémoptysie assez abondante qui durera 3 jours.

Du 25 au 28. — La D. R. est positive n° 4.

Le 28 matin. — T. = 36.8. P. n° 2 fort. Mousse rouge-carmin. Soir, P. n° 2 fort. T. = 38.4.

Le 29 matin. — T. = 36.6. — P. n° 2 fort.

Le 31. — P. n° 2 fort, mousse rouge.

Les signes d'auscultation n'ont pas varié.

Le 1^{er}. — Le malade est très affaibli; il commence seulement à se réalimenter un peu: D. R. P. Mousse rouge-carmin n° 1.

Les 2 et 3. — P. M. rouge n° 1. — Malade toujours très abattu.

Le 4. — Le malade se sent mieux; il est moins abattu et

mange avec un peu d'appétit ; l'état général est meilleur, la fièvre a beaucoup diminué. P. n° 2 faible, Mousse rose.

Le 5. — P. mousse rose n° 3 faible ; 38·4 le soir.

Le 6. — P. mousse rouge, n° 1.

Le 7. — P. faible, mousse rosée, n° 4.

Le 9. — Soir, T. = 38·6. — Le 10, matin, 37·5 ; soir, 37·8.

Le 10. — P. M. rouge n° 2.

Le 12. — Hémoptysie peu abondante, mais qui durera encore trois jours, obligera à suspendre l'alimentation et fatiguera beaucoup le malade.

Le 13. — P. M. rouge-carmin n° 1 fort ; un peu de diarrhée.

Le 14. — Les râles cavernuleux à droite, en arrière, sont plus nombreux et le sommet gauche semble se congestionner.

Le malade ne crache plus de sang et se plaint beaucoup d'une douleur au creux épigastrique sans vomissements ; il est un peu moins abattu. La diarrhée persiste. DR. P. M. rouge-carmin, n° 1 fort.

Le 15. — Même état ; a peu dormi ; diarrhée abondante. DR. P. M. rouge N° 3.

Le 16. — Etat général mauvais ; dyspnée intense ; douleur vive à la pression, au niveau de l'estomac ; pas de vomissements ; langue rouge, dépouillée ; moins de diarrhée ; à la base droite, râles de congestion et râles caverneux sous la clavicule droite. P. M. rouge N° 2. 16 soir. T. = 38·8. P. M. rouge carmin N° 1 fort.

Le 17. — Toujours très fatigué ; P. M. rouge carmin N° 1.

Le 18. — Se sent mieux, souffre moins de l'estomac. P. M. rouge carmin N° 1.

Le 19. — Nouvelle hémoptysie abondante : P. M. rouge carmin N° 1 fort.

Le 20. — Encore un peu de sang. Va très mal ; très affaissé
P. M. rouge N° 2 $\left\{ \begin{array}{l} \text{matin : } 37^{\circ} \\ \text{soir : } 39^{\circ} 2 \end{array} \right.$

Les 21 et 22. — Ne crache plus de sang : P. M. rouge carmin
N° 1 fort $\left\{ \begin{array}{l} \text{T : } 21 \text{ matin ; } 37^{\circ} \\ \text{— soir : } 39^{\circ} 4 \end{array} \right.$

Le 23. — Le malade se sent moins affaissé, a moins de fièvre :
P. M. rose N° 5.

Le 24. — P. M. rouge carmin N° 1 fort.

Mort le même jour.

OBSERVATION IX (Personnelle. Résumée).

F., Angéline, 16 ans, couturière. Entrée le 8 décembre 1903, salle Sainte-Thérèse, lit n° 3.

Antécédents héréditaires. — Père a eu une pleurésie il y a deux ans, tousse un peu depuis ce moment.

Antécédents personnels. — A eu la rougeole il y a trois ans. Tousse depuis cette époque. Tousse beaucoup depuis un mois et demi ; a beaucoup maigri, perdu ses forces ; a eu des sueurs abondantes, transpire peu actuellement.

Peu d'appétit, digère bien. A eu de la diarrhée pendant huit jours, il y a quinze jours. Selles normales aujourd'hui, température normale le matin, avoisinant 38° le soir.

Auscultation. — Grosse cavité sèche au sommet droit, en arrière. Expiration soufflante et craquements au sommet gauche.

Cœur normal, foie normal.

Urines. — Pas de sucre, ni d'albumine. Indican.

Les 9 et 10. — DR. P. faible m. lég. teintée en rose, n° 4.

Le 11. — P. m. rose, n° 4.

Les 12 et 13. — P. m. rose, n° 3.

Les 14-15. — P. m. rose, n° 4.

Le 15. — L'état général est plus satisfaisant ; la malade dort mieux, tousse moins ; appétit meilleur ; pas de sueurs nocturnes ; peu de fièvre ; mêmes signes d'auscultation.

Le 16. — P. m. rouge carmin, n° 1.

Du 17 au 20. — P. m. rose, n° 4.

Le 20. — P. m. rouge, n° 3.

Le 21. — P. m. rosée, n° 4.

Le 22. — La malade se sent plus forte ; elle se lève quelques heures par jour, est moins oppressée.

Au sommet gauche, en arrière, une petite caverne s'est creusée ; râles inspiratoires au sommet gauche, en avant. P. m. rouge, n° 3.

Le 23. — P. m. rouge, n° 3.

Du 24 au 27. — DR. N.

Le 27. — La malade va plus mal ; elle tousse et crache beaucoup. la fièvre est plus considérable 38°6 soir ; dyspnée, grande faiblesse, sueurs nocturnes ; garde le lit et mange très peu.

27 et 28. — Douteux m. rouge orangé.

Du 28 au 4 janvier. — DR. N. m. orange.

Le 3 au soir, la malade a eu 40°2 de température.

Des râles apparaissent au sommet droit, en arrière.

Le 4. — P. m. rose, n° 4.

Le 5. — DR. N.

Les 6 et 7. — P. faible m. rosée, n° 4.

Du 7 au 10. — P. m. rosée, n° 5.

Le 11. — P. m. rouge, n° 2.

Le 12. — P. m. rouge carmin, n° 1.

Le 13. — P. m. rouge, n° 2.

Le 14 et 15. — P. m. rouge carmin, n° 1.

La dyspnée est intense ; les quintes de toux provoquent des vomissements ; la fièvre est peu considérable ; les râles sont nombreux aux régions signalées.

Le 16. — P. m. rose, n° 4.

Le 17. — P. m. rouge, n° 2.

Le 18. — P. m. rouge, n° 1

Le 19. — Douteux m. rose orange.

Du 20 au 24. — P. m. rouge, n° 1.

Décédée le 24 janvier 1904.

OBSERVATION X (Personnelle).

Marcel L..., âgé de 17 ans, jardinier, entre le 13 octobre 1903, salle Saint-François, lit n° 16, pour de la toux, de l'amaigrissement et de la perte des forces ; il ne peut plus travailler depuis un mois et tousse depuis six mois environ.

Antécédents héréditaires. — Père mort de la poitrine.

Antécédents personnels. — Néant.

Il a eu de l'entérite qui a duré trois semaines environ en août ; une première hémoptysie en août, très peu abondante, et plusieurs hémoptysies légères par la suite.

Il est pâle, amaigri, tousse et crache beaucoup ; il n'a pas de sueurs nocturnes, peu d'appétit, sans troubles gastriques ou intestinaux.

Percussion. — Submatité dans la fosse sus-épineuse à droite, en arrière; matité dans les fosses sus et sous-épineuses à gauche, en arrière. Submatité dans la région sous-claviculaire gauche, en avant.

Auscultation. — Arrière : souffle caverneux et râles caverneux au sommet gauche; respiration rude, saccadée, au sommet droit; avant : souffle caverneux et râles dans la région sous-claviculaire gauche.

Le malade nous dit avoir de la fièvre depuis plus d'un mois.

La température est élevée, se maintenant soir et matin à 38°,8; le 15, matin : 38°,6, soir : 38°,2, puis fait de grandes oscillations : 39°,2, soir, 37°,4 ou 6 matin.

Du 14 au 26. — DR. P. mousse rouge.

Le 27. — DR. P. N° 2 fort, mousse rouge; les râles diminuent un peu.

Le 28. — Matin : T. = 37°,4. DR. P. n° 2 fort mousse rouge; soir : T. = 39°. DR. P., n° 1 mousse rouge.

Le 29. — Matin : T. = 37°,6. DR. P., n° 1, mousse rouge.

Le 30 matin. — T. = 37°,7; DR. P. n° 1.

Le sommet droit en arrière se ramollit; la respiration devient soufflante, et des craquements apparaissent; craquements en avant, à droite; râles nombreux à gauche; les forces diminuent de plus en plus; le malade se cachectise rapidement; il ne mange plus et la dyspnée est intense. Il meurt le 6 novembre 1903.

Le 1^{er}. — P. M. rouge carmin n° 1.

Le 2. — P. M. rouge n° 2.

Le 3. — P. M. rouge carmin n° 1.

Le 4. — P. M. rouge n° 1, fort.

Le 5. — P. M. rouge carmin n° 1.

OBSERVATION XI (Personnelle).

B..., 23 ans, charretier en vins, entre le 3 novembre 1903, à l'hôpital Cochin, service du Dr Widal, salle Beau, lit n° 14.

Pas d'antécédents héréditaires ni personnels.

La maladie actuelle a débuté par une bronchite, il y a quinze mois, au régiment: hémoptysie initiale; le malade a été réformé.

En mai dernier, nouvelle hémoptysie, plus abondante que la première.

Le malade, incapable de travailler, entre à l'hôpital.

Il est pâle, amaigri, faible; a des sueurs nocturnes, et une température très élevée: 40° 2 soir; il est très oppressé, tousse beaucoup et expectore des crachats muco-purulents, abondants.

Percussion: submatité dans la fosse sus-épineuse gauche; matité dans la fosse sus-épineuse droite; submatité dans la région sous-claviculaire droite.

Auscultation: En arrière, dans les fosses sus et sous-épineuses: gros souffle caverneux avec râles (gargouillement); à ce niveau, retentissement de la voix et vibrations exagérées.

Au sommet gauche, respiration soufflante; gros râles secs et inspiratoires.

En avant, région sous-claviculaire droite, respiration soufflante et craquements.

Cœur normal, pas de rate appréciable, foie petit. Autre-

fois, pituites, crampes, cauchemars, signes d'intoxication éthylique.

Urines : pas d'albumine, pas de sucre.

Le 4. — T. = 38·5. DR. douteuse. M. orange.

Le 12. — Le malade est un peu mieux ; la température, un peu moins élevée, oscille entre 38·4, 38·8 le soir, 37·, 37·6, 37·8 le matin ; le malade se lève et mange d'assez bon appétit. DR. P. M. rouge faible, n° 3.

Le 14. — Même état : 37·6, matin, 38·2 le soir. DR. P. M. rosée, n° 4.

Le 17. — DR. P. M. rouge n° 3.

Le 18. — Le malade est plus mal ; il est plus abattu ; la fièvre est plus considérable : 38·6, matin ; 39·6, le soir. DR. P. M. rouge, n° 3.

Le 21. — La fièvre se maintient entre 38·2, 38·6 le matin, dépasse 39· le soir. Oppressé, mange peu, sueurs abondantes, grande faiblesse.

DR. P. M. rose n° 3.

Le 24. — Même état. T. 38·4, matin, 39·2, soir. DR. N. M. orange.

Le 25. — DR. P. M. rose n° 4 faible.

Le 28. — T. 38·8 DR. P. M. rouge n° 4.

Le 1^{er}. — Va mal ; tousse davantage ; est plus oppressé ; ne se lève plus ; la température du soir a atteint 39·8 les trois derniers jours.

Au sommet gauche, en arrière, les tubercules se conglo-mèrent, la respiration est soufflante ; râles de congestion à la base droite.

T. = 37·8, DR. douteuse. M. orange.

Le 4. — Mauvaise nuit; accès d'oppression; toussé beaucoup, s'alimente peu.

DR. P. M. rose n° 3. T. = 38.2.

Le 7. — Va très mal, parle difficilement, abattu, pas d'œdème des jambes.

T. 38. = DR. douteuse, mousse orange.

Décédé le 9.

OBSERVATION XII (Personnelle).

Pauline S..., gouvernante, salle Sainte-Thérèse, lit n° 5 entrée le 22 juin 1903.

Pas d'antécédents héréditaires.

Antécédents Personnels. — A toussé toute sa vie, dit-elle; pneumonie il y a dix ans et phlegmon du cou. A toussé davantage depuis cette pneumonie et a tous les ans au mois de mai une hémoptysie peu abondante. Réglée à 13 ans, assez régulièrement et normalement.

Ménopause à 48 ans.

A relativement peu perdu ses forces et peu maigri, n'a pas de sueurs la nuit, a bon appétit, mais est sujette à des diarrhées très persistantes. Elle entre pour cette diarrhée qui dure depuis plus d'un mois.

Amaigrie, mais non cachectique, toussé et crache relativement peu; crachats muco-purulents caractéristiques; elle n'a pas de fièvre, pas de sueurs nocturnes, a bon appétit et digère bien mais se plaint de cette diarrhée qui la fatigue; selles fréquentes et diarrhéiques, sans caractère particulier; pas de sang dans les selles et peu de sensibilité à la palpation

abdominale qui ne révèle aucune tumeur, pas de ganglions inguinaux. Pas de troubles gastriques ; la palpation de l'estomac ne révèle rien d'anormal ; pas de ganglions sus-claviculaires. La malade est pâle, amaigrie, mais non jaune paille.

Poumons. — Percussion : submatité aux deux sommets en arrière et dans la région sous-claviculaire droite, en avant.

Auscultation. — En arrière, aux sommets, à droite et à gauche, on entend de gros souffles caverneux secs ; à gauche en avant une respiration soufflante et quelques craquements. Cœur, foie normaux.

Diagnostic. — Tuberculose à marche lente et entérite tuberculeuse.

Urine. — Pas d'albumine, pas de sucre. DR. N.

La malade reste dans cet état pendant quatre mois, la diarrhée résistant à tous les traitements ; bismuth, laudanum, pilules d'acétate de plomb et d'opium, viande crue, diminuant parfois, s'arrêtant même pendant quelques jours mais pour reprendre ensuite. Cette diarrhée fatigue beaucoup la malade qui perd ses forces ; les signes d'auscultation restent les mêmes.

Pendant toute cette période la DR. est N.

Le 2 novembre. — La diarrhée a été arrêtée par des pilules de bleu de méthylène. Le malade commence à manger de meilleur appétit.

La réaction est négative jusqu'au 18.

Le 18. — Pour la première fois, la réaction est positive faible, mousse légèrement rosée ; la malade se trouve fatiguée, mange peu ; tousse et crache un peu plus, on note quelques râles, en faisant tousser la malade, au niveau des deux cavernes en arrière ; pas de diarrhée, pas de fièvre.

Le 20. — DR. P. faible mousse rosée, n° 5.

Le 25. — DR. N.

Le 26. — DR. Douteuse mousse orange.

Le 27. — DR. P. très faible, mousse légèrement rosée, n° 5, faible.

Le 28. — La malade s'affaiblit lentement, pas de diarrhée, pas de fièvre, mêmes signes d'auscultation DR. P. faible, mousse légèrement rosée, n° 5.

Le 30. — Diazo-réaction positive faible, mousse légèrement rosée, n° 5.

1^{er} décembre. — Diazo-réaction positive, mousse rose, n° 3.

Le 3. — Diazo-réaction positive faible, mousse très légèrement rosée, n° 5. La malade se plaint de mictions douloureuses et fréquentes ; traces d'albumine ; la malade est très fatiguée.

Le 5. — Diazo-réaction positive, mousse rosée, n° 4.

Le 6. — Diazo-réaction positive, mousse rose. n° 3 faible.

Le 7. — Diazo-réaction positive, mousse rouge, n° 3.

Le 8. — La situation s'aggrave ; la malade, toujours sans fièvre, toussé et crache davantage, les nuits sont mauvaises, agitées et coupées de quintes de toux nombreuses. L'auscultation montre, outre les râles caverneux, des craquements et râles à gauche en avant, des râles de congestion à la base gauche, en arrière. Diazo-réaction positive, mousse rosée, n° 5. Indican bleu net.

Le 9. — Diazo-réaction positive mousse rose, n° 4. Traces d'albumine. I. teinte bleue nette.

Le 10. — Diazo-réaction positive mousse rose, n° 4.

Le 11. — La malade a un peu de fièvre 38° le matin, 37° le

soir ; l'état général est mauvais. Diazo-réaction positive très faible mousse légèrement rosée, n° 5. I. teinte bleue faible.

Le 14. — Diazo-réaction positive mousse rose, n° 4.

Le 15. — Très fatiguée ; dort peu ; mange peu ; a de nouveau un peu de diarrhée. Diazo-réaction positive, mousse rose, n° 5 faible.

Le 16. — Diazo-réaction positive, mousse rose, n° 4. I. bleu net.

Le 19. — Diazo-réaction positive, mousse rouge, n° 3. I. teinte bleue.

A partir de ce moment, la malade est dans le marasme ; plus de diarrhée, mais de l'anorexie ; la malade prostrée, prend difficilement un peu de lait et de bouillon ; elle tousse et crache beaucoup ; la fièvre, peu considérable, oscille dans les environs de 38° avec deux poussées le 17 au soir et le 29 au soir à 39.5.

La malade s'éteint le 6 janvier 1904.

Les 20 et 23. — Diazo-réaction, positive, mousse rose n° 4.

Le 24. — Diazo-réaction positive mousse rouge, carmin n° 3.

Le 27. — Diazo-réaction positive, mousse rouge, n° 3.

Le 28. — Diazo-réaction positive, mousse rose, n° 3.

Le 29. — Diazo-réaction positive, mousse rose n° 3.

Le 30. — Diazo-réaction positive, mousse rouge n° 2, pas d'albumine.

Le 31. — Diazo-réaction positive mousse rose, n° 4..

Le 2 janvier. — DR. Douteuse, mousse orange.

Le 4. — Diazo-réaction positive mousse rouge n° 4.

Le 5. — Diazo-réaction positive, mousse rouge n° 4.

OBSERVATION XIII (Personnelle. Résumée).

M... Henri, âgé de 20 ans, employé de commerce, entre le 13 novembre, salle Saint-François, lit n° 15, pour de la toux, de l'amaigrissement, de la perte des forces.

Pas d'antécédents héréditaires ni personnels.

Il tousse depuis plus d'un an et demi; il est pâle, amaigri mais non cachectique, tousse beaucoup et expectore des crachats muco-purulents; il a eu des sueurs nocturnes abondantes, mais n'en a plus actuellement.

Bon appétit, digère bien, selles régulières.

Poumons. — En arrière : submatité au sommet gauche, matité au sommet droit; en avant : submatité dans les deux fosses sous-claviculaires.

Auscultation. — Arrière : souffle caverneux, avec quelques râles au sommet droit, souffle caverneux moindre et râles congestifs autour de cette caverne au sommet gauche; râles de congestion à la base gauche. En avant, respiration soufflante et râles nombreux à droite, râles et respiration obscure à gauche.

Cœur. — Léger souffle d'insuffisance nitrale, insuffisance bien compensée d'ailleurs. Foie normal.

Laryngite non douloureuse caractérisée simplement par de l'enrouement et n'entraînant pas de dysphagie. Pas de fièvre.

Urines. — Pas de sucre, pas d'albumine.

Le 14. — DR. N. mousse orange.

Le 15. — Douteuse mousse orange, n° 5.

Le 16. — DR. N.

Le 17. — DR. N. mousse orange.

Le 18 et 19. — D. R. N. mousse orange.

Le 20. — Le malade se sent mieux, l'état général est plus satisfaisant; le malade mange de bon appétit, et reste levé une partie de la journée DR. Douteuse mousse très légèrement rosée.

Le 21. — Douteuse mousse très légèrement rosée, n° 5.

Le 23. — P. mousse rosée, n° 5 ; même état, mêmes signes stéthoscopiques avec peu de dyspnée et presque sans fièvre.

Le 24. — DR. N. mousse orange.

Le 25. — Le malade est un peu oppressé ; il tousse et crache beaucoup. DR. P. faible mousse légèrement rosée, n° 5

Le 26. — Douteuse mousse orange, n° 4.

Le 27. — P. faible mousse rosée, n° 5.

Le 28. — Le malade va très mal ; pluie de râles en avant et en arrière à gauche ; très abattu, mange peu, garde le lit ; la dyspnée est intense ; un peu de subdélire : il veut à tout prix quitter l'hôpital DR. P. faible mousse rosée n° 4. Il meurt le lendemain.

OBSERVATION XIV (Personnelle, résumée).

M., âgée de 23 ans, salle Sainte-Geneviève, lit n° 11, entrée le 19 novembre. Tousse depuis un an et demi ; supportait relativement bien ses lésions lorsqu'elle devint enceinte. Accouchement le 18 octobre à terme d'un enfant vivant, bien conformé ; suites de couches normales. La tuberculose, du fait de la grossesse et de l'accouchement, reçoit un coup de fouet

Malade faible, cachectique ; fièvre peu considérable ; sueurs abondantes ; cavernes aux deux sommets en arrière, avec râles caverneux ; râles au sommet droit en avant ; tousse et crache

beaucoup ; crachats nummulaires caractéristiques. Laryngite intense douloureuse et entravant l'alimentation. La malade garde le lit et s'alimente très peu ; elle a des accès de dyspnée de plus en plus intenses, se cachectise rapidement et meurt le 29 décembre 1903.

Urines très chargées en urates et phosphates, pas d'albumine ni de sucre.

Diazo-réaction positive, très faible.

Le 23. — Diazo-réaction positive, mousse légèrement teintée en rose.

Le 26. — Diazo-réaction positive, mousse rose, n° 4.

Le 27. — Douteuse mousse rouge orange, n° 5.

Le 28. — Douteuse mousse légèrement rosée n° 5.

Le 30. — N.

Le 1^{er}. — P. mousse rosée n° 3.

Du 2 au 6. — DR. P.

Le 6. — P. faible mousse rosée n° 4,

Le 7 Matin. — P. très faible mousselégèrement teintée ; t.
37. 2.

Le 7. — Soir 39. 4 n. mousse orange.

Le 8. — matin DR. N. mousse orange.

Du 8 au 15 — DR. N.

Les 15 et 16. — DR. N. mousse orange

Le 17, — Douteuse mousse rouge orange.

Décédée le 16.

OBSERVATION XV (Personnelle. Résumée).

Alice E..., 18 ans, sans profession. Salle Sainte-Geneviève lit n° 8. Entrée le 20 octobre 1903.

Pas d'antécédents héréditaires ni personnels. Tousse depuis deux ans. A eu deux hémoptysies antérieures. Malade pâle, amaigrissement, cachectique, a de la fièvre. Caverne volumineuse au sommet droit, en arrière, râles caverneux à ce niveau ; respiration soufflante, râles et craquements au sommet gauche.

La malade s'alimente très peu ; elle tousse et crache beaucoup ; crachats caractéristiques. Peu à peu les symptômes physiques et fonctionnels s'aggravent ; la dyspnée survient, la toux devient émetisante ; la malade se cachectise de plus en plus et s'éteint le 2 décembre.

Urines : pas d'albumine ni de sucre.

Le 21. — DR. P. n° 3.

Du 21 au 14 novembre. — La DR. P. reste sensiblement au même degré m. rouge, n° 3.

14 P. mousse rouge n° 2. •

Le 19. — P. mousse rouge, n° 3.

Du 20 au 27. — DR. P. m. rouge carmin, n° 1 ;

Le 27. — P. mousse rouge, n° 3.

Le 28. — P. mousse rouge, n° 1.

Le 1^{er}. — P. Mousse rouge, n° 1 fort.

OBSERVATION XVI (Personnelle).

T... Gabrielle, salle Sainte-Thérèse, lit n° 14 ; 30 ans, ménagère ; entre le 23 novembre 1903, pour de la toux, des crachats, une grande faiblesse.

Antécédents héréditaires. — Mère morte de tuberculose

Antécédents personnels. — Pas de maladies antérieures, sauf des bronchites légères ; n'a pas eu d'hémoptysies.

Réglée à 13 ans, régulièrement ; mariée depuis 12 ans ; a eu cinq fausses couches, la première de trois mois ; la deuxième de quatre mois ; les autres, entre quatre et cinq mois. Elle n'a point été soumise au traitement spécifique et ne porte pas de traces apparentes de syphilis.

Elle tousse depuis deux ans, au moins ; a vu peu à peu ses forces diminuer, a maigri, transpire le jour et la nuit ; elle est pâle, émaciée, dyspnéique. Ses crachats sont muco-purulents. Elle mange peu. Dyspepsie sans vomissements.

Percussion. — Submatité des deux côtés, en arrière ; submatité, à droite, en avant.

Auscultation. — En arrière, souffle à timbre amphorique, avec râles au sommet droit ; souffle caverneux, moins intense, avec râles au sommet gauche ; râles de congestion à la base droite.

Dans la fosse sous-claviculaire droite, souffle caverneux ;

Le cœur et le foie sont normaux.

La malade mange peu, n'a ni vomissements, ni diarrhée ; elle présente de l'œdème des jambes et garde le lit.

Température, le 24 soir : 38·6 ; le 25 : 38·. Elle reste matin et soir entre 38· et 38·4, jusqu'au 29, pour osciller ensuite jusqu'à la fin entre 37· matin, et 37·4, 37·6 ou 37·8 le soir ; elle tombera à la normale les trois derniers jours.

Urines : Pas de sucre. Pas d'albumine. Traces d'indican.

Le 24. — Soir : P. M. rosée n° 5.

Le 25. — DR. P. très faible, M. lég. rosée, n° 5.

Le 26. — DR. N.

Le 27. — Matin : T. = 38°4, DR. P. faible, M. rosée, n° 5.

Le 27. — Soir : T. = 38°6, DR. P. M. rouge, n° 4.

Le 30. — Matin : T. = 37°4, DR. P. faible, M. très légèrement teinté, n° 5.

Le 30. — Soir. T = 38°6, DR. P. M. rose n° 3.

L'état de la malade va s'aggravant ; elle s'alimente très difficilement ; a un peu de diarrhée ; la dyspnée est intense ; les râles sont nombreux aux deux sommets, en arrière et à la base droite.

Le 4. — DR. P. M. rouge, n° 1.

A dater de ce moment, l'état général va sans cesse s'aggravant ; la dyspnée augmente ; la malade ne prend qu'un peu de lait et de bouillon et vomit à la suite de quintes.

Le 5. — Matin : T. = 38° P. faible, M. légèrement teintée en rose.

Le 5. — Soir : T. = 37°8, N. M. orange.

6. — N. M. orange.

7. — P. faible, M. rosée, n° 4.

8. — P. M. rouge, n° 3. Indican : très légèrement teintée bleue.

Du 9 au 13. — DR. N. m. orange.

Le 13. — La malade entre en agonie ; elle y reste trois jours.

La DR. reste négative jusqu'à la fin.

Morte le 17 décembre 1903.

OBSERVATION XVII (Personnelle).

P.. Pierre âgé de 58 ans, maître d'hôtel, entre le 21 octobre 1903. à l'hôpital N.-D. de Bon-Secours, salle St.-François lit n° 21.

Antécédents héréditaires. — Mère tousse depuis longtemps, a 75 ans.

Une sœur tousse aussi, et a 51 ans.

Une autre tousse, et a 34 ans.

Antécédents personnels. — En 1889, fluxion de poitrine ; en juin 1903, pleurésie du côté droit.

Il tousse depuis très longtemps, depuis sa fluxion de poitrine en 1889 ; ne travaille plus depuis 4 mois ; il a maigri, perdu ses forces ; a beaucoup transpiré ; transpire très peu actuellement ; il a assez bon appétit, mais digère difficilement ; il vomit parfois.

Il est enrôlé, mais se plaint peu de la gorge fort peu douloureuse et n'entraînant pas de dysphagie.

Examen. — A maigri ; a cependant un facies assez bon et nullement cachectique. Crachats muco-purulents, abondants.

Inspection. — Un peu de voussure au côté droit du thorax, en arrière.

Percussion. — Submatité dans la fosse sus-épineuse gauche matité dans les fosses sus et sous-épineuses droites ; submatité dans la fosse sous-claviculaire droite.

Auscultation. — En arrière, respiration rude, saccadée, expiration prolongée au sommet gauche ; gros souffle caverneux avec râles, à droite ; en avant, gros souffle et râles à droite.

Cœur normal. Foie normal.

Le larynx, examiné, montre une tuméfaction considérable des deux éminences, ayant évolué lentement, de nature tuberculeuse.

Urines. — Pas d'albumine, pas de sucre.

Du 22 au 27. — DR. P. mais faible, m. lég. rosée.

Le 27. — Le malade va un peu mieux ; les râles diminuent en arrière. DR. N.

Du 27 au 1^{er}. — DR. N.

Le 2. — Le malade a de la diarrhée. DR. N.

Le 4. — DR. P. mousse rouge n° 1 : toujours de la diarrhée.

Du 5 au 10. — DR. N. Toujours de la diarrhée qui fatigue beaucoup le malade.

Le 10. — Douteux ; légère coloration rosée de la mousse,

Du 10 au 15. — DR. N., toujours de la diarrhée ; le malade ne se lève plus ; il s'alimente peu. Au sommet gauche, les tubercules se conglomèrent ; la respiration devient soufflante :

Le 15. — DR. N.

Le 16. — Diarrhée arrêtée ; se trouve mieux ; DR. N. M. orange.

Du 18 au 21. — La diarrhée recommence, le malade se cachectise ; la laryngite est devenue douloureuse et entraîne de la dysphagie.

La réaction est négative, mousse orange.

Le malade va se cachectisant de plus en plus ; un peu de dyspnée. Incapable de s'alimenter, par suite de ses lésions laryngées, il s'affaiblit de jour en jour et meurt le 27 décembre 1903,

Du 21 au 27. — La réaction a été constamment négative.

3^e SÉRIE.

*Malades ayant présenté la D. R. qui ont quitté
l'hôpital et sont morts par la suite.*

OBSERVATION XVIII (Personnelle, résumée)

T... Juliette, 31 ans, sans profession, entre le 23 octobre 1903, salle Sainte-Thérèse, lit n° 15.

Pas d'antécédents héréditaires ni personnels.

Tousse depuis un an et demi ; malade très maigre, pâle, affaiblie et dyspnéique ; peu d'appétit, dyspepsie légère, selles normales.

Auscultation. — Cavernes avec râles, au sommet droit, en avant et en arrière. Respiration soufflante au sommet gauche, en arrière. A gauche, en avant, souffle de pneumothorax ; la malade a ressenti à ce niveau, il y a deux jours, un violent point de côté ; la douleur persiste, très atténuée ; sonorité exagérée.

Température soir : 39°.

Urines : ni sucre, ni albumine.

Du 23 au 31. — DR. N. La température, assez élevée, se maintient soir et matin entre 38° 4 et 39°.

Le 30 matin. — T. = 37·4 DR. P m, rose n° 3 faible.

Du 31 au 7. — La malade va se cachectisant ; la température est un peu moins élevée. La DR est négative.

Le 9. — Au soir T. = 39·8.

Le 10. — Matin, T. = 39·6. Malade très affaissée, dyspnée intense ; sueurs abondantes ; mêmes signes d'auscultation. DR. P

Faible. Très légère teinte rose de la mousse. Le 10 soir. T. 39.

Le 11. — Matin T. = 37·8 ; soir T. = 38. La température oscillera du 11 au 24 entre 37·6 ou 37·8 le matin, et 38,4, 38·6 ou 38,8 le soir. La malade est de plus en plus faible et oppressée ; elle se plaint un peu de la gorge, s'alimente très peu et dort mal ; sueurs abondantes.

Du 11 au 24. — DR. N.

Les 24 et 25. — DR. P. faible m. lég. rosée n° 5.

Le 26. — La malade quitte l'hôpital, en très mauvais état. Elle meurt huit jours après.

OBSERVATION XIX (Personnelle).

G... Alphonse, 39 ans, imprimeur, salle Saint-François, lit n° 3, entré le 2 octobre, sorti le 19 novembre.

Antécédents héréditaires. — Père mort de tuberculose.

Antécédents personnels. — Pleurésie à 36 ans, toussé depuis cette époque.

Etat actuel. — Malade amaigri ; fonte des muscles ; a perdu ses forces surtout depuis cinq mois ; toussé et crache beaucoup ; crachats caractéristiques ; température 38° le 24 au soir ; 38·2 le 25, matin ; la température reste élevée pendant les neuf premiers jours où elle avoisine 39° le soir et redevient normale le matin.

On note des signes d'intoxication alcoolique, malgré les dénégations du malade : tremblement des mains, crampes dans les jambes, cauchemars, pituites, signes confirmés d'ailleurs par les renseignements des parents du malade. Appétit assez bien conservé ; digère bien ; selles normales. Laryngite douloureuse et gênant la déglutition depuis un mois environ.

Auscultation. — Grosses cavernes avec râles au sommet droit en

arrière et en avant ; à gauche en arrière respiration soufflante et craquements.

Cœur et foie normaux.

Urines. — Ni albuminé, ni sucre. DR. P. ; mousse rouge n° 3.

27. — Un peu de diarrhée. DR. P. mousse rouge. n° 3, température à 37°.

28. — M. DR. P. N° 3 mousse rouge.

29. — Matin temp. = 37° DR. douteuse ; soir température = 38° 6 D.R. P. N° 3 faible.

Les 30 et 31. — T. = 37° 2 P. M. rose n° 3 faible.

Le 1^{er} — Va mal, ne peut plus manger à cause de la laryngite très douloureuse, s'affaiblit rapidement ; mêmes signes stéthoscopiques ; toujours température avoisinant ou dépassant 38° le soir.

Du 1^{er} au 5. — P. mousse rouge, n° 2.

Le 5. — P. faible mousse rosée, le malade est de plus en plus fatigué ; il ne prend que des aliments liquides à cause de la laryngite devenue très douloureuse.

Du 5 au 13, température = 38° 5 ou 38° 8 le soir, 37° le matin.

Diazo-réaction positive : mousse rouge n° 2.

Le 13. — P. mousse rosée, n° 3 ; légères traces d'albumine.

Le 14, matin, température = 38° ; le malade est très fatigué ; il ne se lève plus et s'alimente très mal. A la base droite, on entend des râles de congestion. P. mousse rose n° 3

Le 15. — Très abattu, oppressé. Température = 37°. P. mousse rouge n° 2.

Le 16. — Le malade transpire beaucoup et se sent très oppressé ; laryngite très douloureuse ; le lait lui-même est mal toléré ; le malade prend un peu de bouillon et de viande crue.

16. — Matin température 37°. ; P. mousse rouge n° 1 ; soir température 38·5. P. mousse rouge carmin n° 1 fort.

18. — Va très mal ; dyspnée et dysphagie intenses ; température matin 38·5. P. mousse rouge carmin n° 1

19. — Le malade va très mal, il crache du sang ; il est pris de ce besoin de changer de place qui survient souvent à la période terminale des tuberculeux ; malgré toutes les exhortations, il quitte l'hôpital, emmené par sa mère.

Ce malade est mort deux jours après sa sortie le 21 novembre.

QUATRIÈME SÉRIE

Nous donnons ici l'observation d'un malade, encore en traitement, qui présenta d'abord une réaction négative, puis dont la réaction devint positive en même temps que s'aggravèrent l'état local et général.

OBSERVATION XX (Personnelle. Résumée).

C..., Eugène, 17 ans, télégraphiste, salle Saint-François, lit n° 10, entré le 15 septembre 1903. Pas d'antécédents héréditaires.

Hémoptysie initiale, il y a treize mois ; hémoptysie qui dure vingt jours ; amaigrissement très marqué au début ; le malade depuis six mois, reprend du poids et des forces ; il pèse 46 kilogrammes. Etat général satisfaisant : le malade reste levé toute la journée, tousse et crache peu ; l'appétit est bien conservé ;

les digestions sont bonnes ; les selles sont normales. Pas de fièvre.

Poumons. — Submatité au sommet droit en arrière, respiration soufflante et craquements à ce niveau ; quelques râles secs au sommet gauche, en arrière.

Cœur, foie normaux.

Urines : ni sucres, ni albumine.

D. R. N.

L'état général reste satisfaisant, jusqu'à la fin de décembre : le malade mange de bon appétit, digère bien, n'a pas de fièvre ; il engraisse : il pèse à ce moment 49 kilogs. Les forces sont assez bien conservées et le malade s'occupe à de menus travaux une partie de la journée. Toutefois, il tousse et crache de plus en plus et l'auscultation montre au sommet gauche, en arrière, du ramollissement des tubercules.

Pendant toute cette période, la réaction est négative.

Vers la fin de décembre, le malade se sent plus abattu, plus fatigué ; il tousse et crache davantage, a de la fièvre, 38°, 2 38°, 4 le soir, peu d'appétit, des sueurs abondantes, il garde le lit.

L'auscultation montre des râles nombreux au sommet droit, en avant et en arrière. La respiration est soufflante, au sommet gauche, en arrière, où l'on entend des craquements.

La réaction douteuse le 30 décembre, reste négative jusqu'au 10 janvier où elle est positive faible.

Du 11 au 17. — D. R. Douteuse, vague teinte de la mousse.

Le 17. — D. R. P. mousse rosée, n° 5.

Le 18. — D. R. P. faible mousse très légère rosée.

Le 19. — D. R. N.

Du 20 au 23. — P. mousse légèrement rosée, n° 5.

A dater du moment où il s'est alité, l'état du malade a été s'aggravant sans cesse ; très pâle, considérablement amaigri, il a une dyspnée assez intense ; il s'alimente très mal ; les sueurs sont abondantes ; la fièvre est assez forte, la toux provoque des vomissements.

L'auscultation montre au sommet droit les râles signalés plus haut, au sommet gauche un souffle cavernuleux.

Le 15 janvier, le malade a une hémoptysie abondante qui dure huit jours et le fatigue beaucoup. L'hémoptysie est arrêtée aujourd'hui, mais le malade est pâle, émacié, dyspnéique, toussant et crachant beaucoup, avec une température irrégulière.

Le pronostic est grave.

De ces observations, et d'autres que nous jugeons inutile de donner ici, il ressort : d'abord que des malades peuvent mourir sans avoir présenté la réaction d'Ehrlich ; ensuite que les malades à réaction positive se comportent vis-à-vis de cette réaction de la manière la plus diverse, et meurent avec les courbes les plus variées.

Ces questions intéressant le pronostic, nous y reviendrons plus loin.

CHAPITRE IV

La Diazo-réaction dans ses rapports avec le diagnostic de la tuberculose.

Nous avons vu que, dans la tuberculose articulaire, osseuse ou ganglionnaire, la réaction, loin d'être constante, n'apparaît que dans les cas graves, alors que le diagnostic s'impose ; elle ne saurait donc aider à poser ce diagnostic.

Tuberculose péritonéale. — Dans la tuberculose des séreuses, la réaction se rencontre souvent ; elle est, dans la péritonite tuberculeuse, très fréquente mais non constante.

Et nous nous sommes demandé si elle ne pourrait pas servir à différencier de la péritonite tuberculeuse certaines formes mal localisées d'appendicite.

Nous avons examiné à ce sujet neuf appendicites, la plupart en crise ; nous ne l'avons observée qu'une fois, chez une malade à état grave : fièvre, vomissements, douleur vive, plastron, facies mauvais. L'opération donna issue à du pus en quantité

notable et montra un appendice presque totalement détruit.

Les appendicites suppurées sont loin de donner toujours la réaction ; elle manquait dans un cas d'abcès rétro-cœcal d'origine appendiculaire.

Signalons pour mémoire que nous n'avons jamais rencontré la réaction d'Ehrlich dans quelques cas de salpingite suppurée que nous avons examinés.

La diazo-réaction existe-t-elle dans la péritonite d'origine appendiculaire ? Nous manquons de données sur ce sujet.

Ces observations sont peu nombreuses à la vérité. Toutefois elles nous montrent que si la R semble rare dans l'appendicite et fréquente dans la péritonite, elle peut exister et manquer dans l'une et l'autre ; le degré seul de fréquence varie. Ce n'est pas suffisant, à notre avis, pour que la réaction puisse servir à faire le départ entre ces deux maladies.

Plus important, au dire de MM. Lœper et Oppenheim serait son rôle dans la différenciation de la péritonite et des ascites cirrhotiques. « Dans deux cas, disent-ils, où l'on hésitait entre une cirrhose alcoolique et une péritonite tuberculeuse, nous avons pu nous appuyer sur la présence de la DR pour admettre la seconde hypothèse et l'évolution ultérieure de la maladie a justifié cette manière de voir. Toutefois, ajoutent-ils, l'absence de diazo-réaction ne permet pas de rejeter le diagnostic de tuberculose péritonéale, non plus qu'elle ne permet, en cas de ménin-

gite, d'éliminer l'hypothèse de méningite tuberculeuse ».

Méningite tuberculeuse. — La DR peut-elle servir à différencier de la méningite tuberculeuse, un groupe de maladies dont le départ est parfois fort difficile à faire : la méningite aiguë, l'hémorrhagie méningée et l'urémie ?

On sait, depuis les travaux de MM. Chauffard, Widal et Froin, combien difficile est parfois le diagnostic différentiel de ces affections, sans le secours de la ponction lombaire et de l'examen cytologique du liquide céphalo-rachidien. On sait aussi combien ce diagnostic différentiel importe au pronostic, fatal ou presque fatal dans la méningite tuberculeuse, moins grave assurément dans l'hémorrhagie et dans l'urémie ; combien, enfin, il importe au traitement. Or, la ponction lombaire demande, pour mettre à l'abri de causes multiples d'erreur, une main expérimentée ; son application, facile à l'hôpital, rencontrera dans la clientèle des difficultés nombreuses.

La diazo-réaction est, au contraire, d'une facilité d'exécution remarquable. Nous nous sommes donc demandé si, dans les cas où la ponction lombaire ne saurait être appliquée, la diazo-réaction ne pourrait pas donner des indications utiles.

Nous savons déjà que la diazo-réaction existe, mais n'est pas constante dans la méningite tuberculeuse.

Sur 19 cas relevés par Rivier, elle fut présente treize fois. Nous-même avons observé un cas négatif.

La réaction a toujours été trouvée négative dans la méningite aiguë.

Nous l'avons recherchée dans trois cas d'hémorragie méningée ; ni l'urine, ni le liquide céphalo-rachidien ne nous donnèrent la réaction d'Ehrlich.

A vrai dire le contraire nous étonnerait, tout au moins lorsque l'hémorragie méningée n'est pas associée à un processus inflammatoire.

Même résultat négatif dans un cas d'urémie.

Si nous osions conclure de cas si peu nombreux, nous dirions que l'absence de réaction ne doit faire écarter aucune de ces maladies, puisqu'elle peut manquer dans toutes, et que son apparition doit faire penser à la méningite tuberculeuse, puisque nous ne l'avons rencontrée que dans cette maladie.

Il serait intéressant que des expériences ultérieures vinssent contrôler nos dires.

Pleurésie tuberculeuse. — Dans la pleurésie, le rôle diagnostique de la diazo-réaction serait considérable d'après Georgiewsky, Clemens, MM. Lœper et Oppenheim.

Clemens admet que la réaction positive est une preuve de la nature tuberculeuse d'une pleurésie, alors que l'absence de réaction ne prouve rien pour ou contre la tuberculose. En d'autres termes, si toutes les pleurésies tuberculeuses ne donnent pas la réaction d'Ehrlich, aucune pleurésie non tuberculeuse ne pourrait la donner.

A vrai dire cette question de diagnostic différentiel nous semble bien moins intéressante aujourd'hui

que les travaux de M. le professeur Landouzy ont fait justice de l'ancienne pleurésie *a frigore* et n'ont laissé subsister à côté de la grande classe des pleurésies tuberculeuses que cette classe de pleurésies englobées sous la dénomination un peu vague de pleurésies mécaniques : les pleurésies des brightiques ou des cardiaques, pleurésies dont l'origine est, d'ordinaire, facile à diagnostiquer.

Nous avons examiné sept pleurésies séro-fibrineuses dont la nature tuberculeuse était établie par la clinique et par l'examen cytologique du liquide pleural ; aucune ne nous donna la réaction ; pas plus, d'ailleurs qu'une pleurésie purulente tuberculeuse, que deux pleurésies d'origine mécanique et qu'une pleurésie putride.

Ainsi donc et sans vouloir incriminer les chiffres des différents auteurs qui trouvent un pourcentage assez considérable de réactions positives dans la pleurésie tuberculeuse, nous croyons qu'elle est rare dans cette forme de tuberculose.

Tuberculose aiguë. — De peu d'utilité sera la diazo-réaction pour le diagnostic différentiel entre la granulie d'une part, la fièvre typhoïde et le typhus exanthématique d'autre part, les deux maladies qui s'en rapprochent le plus. Si la diazo-réaction semble constante dans la granulie puis qu'elle fut présente dans les 57 cas de Rivier, dans les 73 cas de Clemens, et les 6 cas de MM. Lœper et Oppenheim, elle est très fréquente dans la dothiéntérie où elle existe dans la proportion de 95 o/o, très fréquente aussi dans le

typhus exanthématique ; elle ne pourra donc servir à faire le départ entre ces affections. Tout au plus, en présence d'une réaction positive et en l'absence d'une réaction agglutinante, pourra-t-on différencier de la grippe, de l'embarras gastrique fébrile ou de la méningite aiguë, maladies à réaction habituellement négative, une granulie à forme gastrique ou méningée.

La réaction d'Ehrlich peut-elle servir à différencier de la fièvre typhoïde cette infection tuberculeuse, sans néoformation granuleuse, que M. le professeur Landouzy a si magistralement décrite et à laquelle il a donné le nom de typho-bacilliose ? Question d'autant plus intéressante que l'on sait combien difficile est parfois ce diagnostic différentiel, puisque tous les symptômes presque de la dothièmentérie ont pu être retrouvés dans quelques cas de typho-bacilliose. A vrai dire l'épreuve du séro-diagnostic de M. Widal et du séro-diagnostic de M. Courmont sont déjà d'un grand appoint. La réaction d'Ehrlich ne pourrait-elle être utile ? A notre grand regret, nous n'avons pas rencontré, pendant le temps de nos recherches, un cas net de typho-bacilliose. Nous ne pouvons donc que poser la question sans la résoudre.

Fréquente dans la pneumonie fibrineuse, la réaction est fréquente aussi dans la pneumonie tuberculeuse ; elle ne pourra donc servir à les différencier.

Tuberculose pulmonaire chronique. — Dans cette forme de tuberculose, la plupart des auteurs sont

d'accord pour dénier à la DR tout pouvoir diagnostique.

Rappelons-nous toutefois la phrase d'Ehrlich qui dit : « On est en droit de supposer, avec la plus grande vraisemblance, l'existence d'une phtisie, chaque fois qu'on trouve une R positive pendant un certain temps sans existence de fièvre ».

Jez, d'autre part, a pu faire, par le moyen de la DR, des diagnostics précoces de phtisie pulmonaire dans des cas évoluant rapidement.

Enfin Kissen, chez des enfants, a réussi à diagnostiquer de bonne heure, par ce moyen, des tuberculoses latentes qui n'auraient pu être reconnues directement.

Il montre l'importance de cette réaction chez les petits enfants, quand manquent l'expectoration, la toux, souvent aussi la fièvre, et quand les signes pulmonaires sont nuls ou peu marqués.

Importante aussi, d'après lui, pour le diagnostic souvent si difficile de la tuberculose miliaire évoluant en silence, sans foyer tuberculeux local appréciable, et, le plus souvent, sous l'apparence d'une bronchite ou d'une broncho-pneumonie aiguë.

Elle supplée alors d'une façon décisive à l'absence d'autres symptômes appréciables, pour le diagnostic et le pronostic.

Chez l'adulte, la diazo-réaction ne saurait, à notre avis, être d'aucune utilité pour le diagnostic ; pas plus, en effet, que MM. Hamant et Goris, nous ne l'avons jamais rencontrée à la première période de

la maladie, alors que le diagnostic peut être douteux ; nous l'avons trouvée exceptionnellement à la deuxième période, et dans ces cas les signes d'auscultation étaient nets ; presque toujours, au contraire, à la troisième période, chez des tuberculeux avancés, à grosses lésions facilement perceptibles. Du reste, MM. Hamant et Goris ayant soumis quatre malades entrés comme douteux au sanatorium d'Angicourt à des injections de tuberculine qui produisirent une réaction fébrile intense pendant des périodes variant de 24 à 48 heures, ne constatèrent jamais la réaction dans les urines, même pendant que les malades étaient en plein mouvement fébrile.

Rappelons-nous enfin, pour terminer, le nombre considérable d'affections et d'infections dans lesquels la réaction d'Ehrlich a été signalée, ce qui restreint encore sa valeur diagnostique. C'est ainsi que chez un malade, le diagnostic étant hésitant entre une tuberculose aiguë ou une infection indéterminée chez un tuberculeux, la présence de la réaction positive semblait devoir faire pencher vers une tuberculose aiguë ; l'autopsie montra qu'il s'agissait d'une pyohémie staphylococcique.

De ces faits nous concluons ;

Absente, la diazo-réaction ne saurait faire préjuger en rien de la nature tuberculeuse ou non d'une affection, puisqu'elle peut manquer dans toutes les formes de tuberculose, la granulie exceptée.

Présente, il faudra se rappeler qu'elle se rencontre

dans un grand nombre de maladies. Tout au plus, pourra-t-elle servir à départir une méningite tuberculeuse d'une méningite aiguë, ou peut-être, d'une hémorrhagie méningée ou de l'urémie — une péritonite tuberculeuse d'une cirrhose — une pleurésie tuberculeuse d'une pleurésie non tuberculeuse — une granulie d'un embarras gastrique fébrile, d'une grippe ou d'une méningite aiguë.

Chez les enfants, peut-être pourra-t-elle servir à dépister une tuberculose latente, ou une tuberculose miliaire aiguë évoluant sans signes pulmonaires marqués.

CHAPITRE V

La Diazo-réaction dans ses rapports avec le pronostic de la tuberculose.

Il ressort de ce que nous avons dit de la tuberculose articulaire, osseuse ou ganglionnaire, que la présence de la réaction dans ces maladies devra faire porter un pronostic très grave. La réaction montre en effet, une intoxication générale intense, et annonce une terminaison proche.

Sa présence dans la pleurésie ou la péritonite tuberculeuses implique-t-elle un pronostic grave ? Les auteurs ne nous donnent à ce sujet aucun renseignement.

Le pronostic presque fatal de la méningite tuberculeuse ne saurait être influencé par la présence ou l'absence de la réaction, et la constance de cette réaction dans la granulie lui enlève toute valeur pronostique.

Il n'en sera pas de même dans la tuberculose pulmonaire chronique.

La littérature médicale est riche en travaux sur ce sujet.

Ehrlich, après avoir montré la fréquence de la

réaction dans la phtisie, écrit : « Dans la phtisie, c'est un signe de mauvaise augure.... Il montre que des parties très grandes sont malades et que ces parties ne sont pas encapsulées par un travail inflammatoire, mais que ces parties sont diffuses. »

Lœwinson insiste sur le mauvais pronostic à tirer de la présence continue de la réaction pendant longtemps, surtout si elle vient à disparaître subitement, l'état général du malade restant très grave. Cette disparition arrive souvent à l'agonie.

« Dans tous les cas de tuberculose pulmonaire qui sont morts pendant le temps de l'observation, dit Grandies, il y avait pendant un temps assez long une forte réaction dans les cas où la destruction des poumons faisait de rapides progrès. Les cas où la destruction manquait absolument étaient ou bien des cas bénins, ou bien des cas où le processus, déjà assez avancé faisait un arrêt. Quant aux cas avec réaction variable, on ne peut affirmer avec certitude que le cours de la maladie et la réaction fussent en correspondance. On peut dire avec certitude que l'apparition d'une forte réaction pendant un temps plus ou moins long est un signe de mauvais augure ».

Escherich dénie à la DR tout pouvoir diagnostique dans la phtisie, mais reconnaît sa grande valeur pour le pronostic.

D'après Rutimeyer, la réaction est un excellent moyen de pronostic, puisqu'elle fut positive dans

85 o/o des cas graves et seulement dans 9 o/o des cas légers.

Rivier examine 44 malades ; 24 ont une réaction négative ; chez 3 malades, dont deux gravement atteints il obtient des teintes orange et rouge-orange ; 9 malades à état général grave et fébrile ont une réaction positive ; 8 malades moururent : deux présentèrent quelques jours avant la mort une réaction nette.

Pour Michaélis, tout phthisique dans les urines duquel on constate la diazo-réaction, est un phthisique avancé ou un phthisique chez lequel la maladie évoluera rapidement. La présence de DR est indépendante de la température. On peut la trouver très accusée chez un tuberculeux apyrétique, et même dans les urines de malades qui ne présentent que des signes stéthoscopiques légers ; même dans ce cas, la constatation d'une diazo-réaction persistante doit faire porter le pronostic le plus sombre ; l'état du malade va s'aggravant ; s'il survient une amélioration, elle sera passagère. La réaction peut disparaître quelques jours avant la mort. Dans tous les cas la mort est fatale et survient dans les six mois qui suivent l'apparition de DR.

Clemens insiste aussi sur la valeur pronostique de la réaction : Sur 100 cas mortels, il l'a trouvée 87 fois ; il admet, comme Michaélis, qu'on doit considérer comme incurable tout tuberculeux qui présente une diazo-réaction positive et qu'on doit lui interdire l'accès du sanatorium.

Plus récemment M. Wood, d'un article paru dans le *Medical News*, conclut : « Si, chez un sujet atteint de tuberculose pulmonaire, l'urine ne présente pas la diazo-réaction, et qu'on peut exclure l'hypothèse d'une lésion rénale, le pronostic est favorable. Les cas d'intensité moyenne ne donnent la réaction que dans la proportion de 10 o/o, et celle-ci disparaît d'ailleurs sous l'influence du traitement. Lorsque l'urine, dans un cas donné, présente la R d'une façon passagère, le pronostic n'est pas nécessairement sévère. Au contraire, si DR existe d'une façon nette et habituelle, la tuberculose pulmonaire étant d'ailleurs dûment constatée, le pronostic est des plus graves ; une très grande proportion des sujets qui réalisèrent ces conditions sont morts dans un temps n'excédant pas six mois.

Nous avons donné plus haut les conclusions de MM. Løper et Oppenheim.

Nous insisterons sur ces trois points :

1° La diazo-réaction a été rencontrée par eux, deux fois sur 124 malades à la première période.

24 fois sur 57 malades à la deuxième période ; donc, exceptionnellement à la première période et dans une proportion assez forte à la deuxième.

2° Cette réaction leur semble, dans des cas déterminés, ne devoir pas nécessairement entraîner un pronostic très grave.

3° Ils n'ont jamais rencontré un tuberculeux décédé sans avoir présenté la DR., d'où ils concluent que l'absence de DR. même chez un tuber-

culeux cachectique, miné par la fièvre hectique, doit faire pronostiquer que la phase ultime n'est pas arrivée.

Nous ne nous étendrons pas non plus sur les conclusions de MM. Hamant et Goris, déjà données ; nous dirons seulement qu'ils ne l'ont jamais rencontrée au début de la maladie qu'ils ont vu des phtisiques mourir sans DR. enfin qu'ils attachent à ce signe une valeur pronostique très sombre, tout en reconnaissant que, dans certains cas, le pronostic peut ne pas être fatal.

Les observations que nous avons publiées nous permettront d'aborder plus facilement l'étude des rapports de la DR avec le pronostic, dans la tuberculose pulmonaire chronique.

Nous avons vu déjà que nous n'avons jamais rencontré la DR. dans la tuberculose du premier degré, même lorsque les malades semblaient profondément atteints par le processus tuberculeux, même lorsqu'ils se trouvaient en poussée aiguë.

Nous avons vu que cette réaction est exceptionnelle dans la tuberculose du deuxième degré ; qu'elle n'apparaît pas dans les tuberculoses à marche lente, qu'elle néglige ces poussées aiguës passagères qui durent peu et après lesquelles la maladie revient à sa marche lente, n'entraînant pas, par conséquent, un pronostic grave.

Nous avons vu, au contraire, qu'elle s'est manifestée, à cette période, dans neuf cas particulièrement sévères. Ces neuf malades étaient à cette période où,

sous les tubercules ramollis, des cavernules se forment ; chez tous, la maladie sembla, dès l'apparition de la réaction, sortir de sa torpeur et prendre une marche aiguë, trois passèrent rapidement à la troisième période et moururent à l'hôpital, un mois ou un mois $1/2$ après l'apparition de la réaction ; cinq autres quittèrent l'hôpital dans un état grave qui faisait prévoir une terminaison proche.

Le dernier est encore en traitement avec un état général mauvais et le pronostic est grave.

Nous voyons donc que, même à cette période, l'apparition de la réaction est une date qu'il faut retenir ; c'est le signe que la tuberculose, à marche lente jusque-là, va évoluer rapidement, et le pronostic, pour n'être pas immédiatement fatal, n'en est pas moins sombre. La poussée aiguë pourra disparaître et la réaction redevenir négative : ce ne sera qu'une accalmie ; la tuberculose fera des progrès rapides, la réaction réapparaîtra et le malade ne tardera pas à succomber.

A la période cavitaires, la diazo-réaction se montre dans une proportion difficile à établir exactement, et qui, prise sur la totalité de nos observations, serait environ dans le rapport de $1/2$. Dans ces cas, elle indique toujours une forme grave ; nous dirons même qu'elle est une réaction terminale. Et cela ressort des observations publiées et des chiffres donnés ; puisque, sur 80 malades à réaction positive, à la troisième période, 32 sont morts à l'hôpital ;

25 sont sortis dans un état très grave : 6 parmi

eux ont pu être suivis : 5 sont morts, le sixième est mourant.

21 malades sont encore en traitement ; chez 13 le pronostic est fatal à brève échéance ; fatal encore mais avec une survie un peu plus longue chez les huit autres.

Quelle a été la survie moyenne des malades ?

Nous savons que MM. Lœper et Oppenheim donnent comme moyenne deux mois à deux mois $1/2$, exceptionnellement quatre mois. Il nous est difficile de donner des chiffres précis, beaucoup de nos malades ayant présenté, dès leur entrée, la réaction positive.

Parmi les malades chez lesquels nous avons vu apparaître la première réaction positive, la plus grande survie a été de trois mois, chez les autres elle a été de deux mois, un mois et demi, un mois, 28 jours, 8 jours. Ce dernier chiffre montre que la réaction peut n'apparaître que dans les tout derniers jours de la maladie.

Il importe du reste de savoir que les tuberculeux meurent avec les courbes de DR les plus diverses ; les observations publiées en sont la preuve. Nous avons rarement rencontré parmi les malades décédés, ces courbes régulières de réactions positives signalées par différents auteurs. Nous avons vu au contraire, et ceci importe à l'établissement du pronostic, que les malades meurent avec les courbes les plus diverses.

Certains malades, le plus grand nombre, présen-

tent d'abord une courbe irrégulière, faite de séries de réactions positives entrecoupées de réactions négatives ou douteuses ; puis, quinze jours, souvent moins, avant la fin, la réaction s'affirme, la mousse devient rose, rouge, parfois rouge carmin, et jusqu'à la mort la courbe reste fortement et régulièrement positive.

C'est ainsi que moururent douze de nos malades.

D'autres meurent alors que leur courbe est encore dans cette période faite de réactions positives, entremêlées de réactions douteuses ou négatives, qui, dans la catégorie précédente, précédait l'apparition d'une courbe franchement et régulièrement positive.

M... Henri (Obs. XIII) et G... Louis le démontrent.

Enfin des malades peuvent, après avoir présenté quelques réactions plus ou moins fortes et suivies, donner, à un moment donné et jusqu'à la fin, une courbe régulièrement négative.

Cette période de courbe négative est parfois longue.

C'est ainsi que P... Pierre (Obs. XVII) après quelques réactions positives isolées, a, pendant les 17 derniers jours, présenté une courbe négative.

Souvent elle est moins longue. C... Edouard (non cité), 8 jours. T. Juliette (Obs. XVIII), 4 jours. Et nous croyons avec Læwinson que la cessation brusque de la diazo-réaction positive, alors que l'état général reste grave ou s'aggrave, est un excellent signe de mort prochaine.

Nous aurions pu citer B... (Obs. VII) qui présenta une seule fois la réaction positive le 37^e jour avant

sa mort, et donna ensuite, pendant les 36 derniers jours, une réaction constamment négative.

Mais nous avons préféré le garder comme observation de passage entre les malades de la première catégorie : ceux qui meurent avec la DR, et les malades de la deuxième catégorie : ceux qui meurent sans avoir, à aucun moment, présenté la réaction d'Ehrlich.

Car nos expériences sont absolument opposées à celles de MM. Lœper et Oppenheim qui n'ont jamais rencontré de phtisiques morts sans avoir présenté la DR.

Nous avons vu que sept malades sont morts sans avoir, à aucun moment, présenté la diazo-réaction.

Quatre avaient été examinés tous les jours pendant un temps assez long, pendant les 37 derniers jours (ob. IV) les 29 derniers jours (Obs. VI), les 25 derniers jours (Obs. III), les 24 derniers jours (Obs. V).

Ces observations nous semblent absolument concluantes.

3 autres malades moururent avec une réaction constamment négative, mais furent examinés quelques fois seulement.

Si nous ajoutons à ces faits l'observation de B..., (Obs. VII) qui eut une courbe négative pendant les 36 derniers jours, les observations où la réaction disparut 4 jours, 8 jours, 17 jours avant la fin, on comprendra que nous ne puissions admettre les conclusions de MM. Lœper et Oppenheim qui disent « L'ab-

sence de la réaction d'Ehrlich constatée à plusieurs reprises chez un tuberculeux avancé permet d'affirmer que la terminaison n'est pas imminente, et qu'une survie de plusieurs semaines est presque sûrement assurée au malade... Fait-elle défaut (la réaction) même chez un sujet très affaibli, cachectique, miné par la fièvre hectique, on peut dire que la phase ultime n'est pas arrivée, qu'une longue rémission n'est pas impossible, que, vraisemblablement, la mort ne surviendra pas avant plusieurs semaines. »

Nous ferons remarquer à ce propos que les malades porteurs de lésions laryngées entravant la nutrition, greffées sur des lésions pulmonaires avancées ou non, malades dont la fin est hâtée par ces lésions laryngées et qui meurent, somme toute, de leur lésion laryngée donnent, en général, une courbe faiblement et irrégulièrement positive ou une courbe constamment négative.

C'est ainsi que deux des malades morts sans DR. étaient des laryngés qui succombèrent autant et plus à leur ph'isie laryngée qu'à leur phtisie pulmonaire.

C'est ainsi que B., (obs. VII) et P., (obs. XVII) étaient encore des laryngés.

En résumé, nous voyons donc que la DR. obéit, vis-à-vis de la tuberculose pulmonaire chronique à la grande loi qui régit les rapports de cette réaction vis-à-vis de toutes les formes de tuberculose—la granulie peut-être excepté : souvent présente, elle peut manquer même à la période terminale, et la

proportion en est assez forte pour que le clinicien s'en préoccupe, 7 sur 39 malades décédés.

Et ceci nous montre que si la diazo-réaction peut être d'un appoint considérable à l'examen clinique, elle ne saurait prétendre le suppléer pour l'établissement de pronostic. Présente, le clinicien en tirera un argument de plus pour pouvoir affirmer une terminaison rapide. Absente, il n'en concluera pas moins à une fin proche, si les signes cliniques l'y engagent.

CHAPITRE VI

Remarques.

Nos expériences sont absolument conformes aux expériences des nombreux auteurs qui ont trouvé que la diazo-réaction n'est pas en relation avec la fièvre. Existe-t-elle dans les tuberculoses apyrétiques, comme il a été dit ? A vrai dire, nous avons rarement rencontré un tuberculeux, à réaction positive, qui n'ait en certains jours et à certaines heures de la journée, présenté une élévation thermique ; en tout cas la réaction peut se montrer nettement, même dans ces tuberculoses presque apyrétiques. Et dans les tuberculoses fébriles, la réaction n'affecte aucun rapport fixe avec la température. Si elle peut, chez un malade, être plus intense un soir, avec une température élevée que le matin avec une température normale, elle pourra chez le même malade, affecter, un autre jour, un rapport exactement inverse.

Nous avons constaté également que l'apparition

de la réaction ne coïncide pas immédiatement avec l'élévation thermique et l'aggravation des signes physiques et généraux. Souvent la température s'élève, des râles ou du souffle montrent une poussée surajoutée, et ce n'est que le lendemain, le surlendemain, plusieurs jours après, que la réaction apparaît ou augmente d'intensité, alors souvent que cette crise est passée, que la température est redevenue normale, et que le malade se sent mieux. Cela est surtout évident chez des tuberculeux chez lesquels on voit apparaître la première réaction positive.

Il semble qu'il soit nécessaire d'un certain degré d'intoxication de l'organisme pour que cette substance indéterminée cause de la réaction soit versée dans les urines en quantité suffisante pour donner lieu à la diazo-réaction. De plus, cette substance semble persister dans l'organisme et être éliminée encore par les reins, alors que la poussée aiguë est terminée. Lente à se produire, lente à disparaître, voilà deux caractères qu'elle nous a semblé présenter.

Et ceci nous explique, sans qu'il soit nécessaire d'insister, comment la courbe de réaction ne concorde généralement pas avec l'examen quotidien du malade.

Ceci nous explique aussi comment la réaction ne pourra faire prévoir une complication : poussée aiguë hémoptysie, puisque l'apparition de la réaction ou son augmentation d'intensité qui correspondra à cette complication, la suivra et ne la précèdera pas.

C'est ce que nous avons observé dans plusieurs cas d'hémoptysie où la réaction n'a été modifiée dans son intensité que quelques jours après l'établissement de l'hémoptysie.

L'élimination de cette substance-cause semble, du reste, sujette à de grandes variations suivant les jours et suivant les heures. Nous avons recherché à ce sujet la DR. chez un certain nombre de malades, d'une part dans les urines du soir, du matin et des 24 heures, d'autre part dans celles du matin, du midi et du soir.

Nous avons eu, parfois, suivant les heures, des variations notables.

Chez un malade, la réaction était négative le soir, négative le matin, positive à midi.

Chez un autre, positive le soir seulement.

Dans un grand nombre de cas, les urines des 24 heures, du soir et du matin, nous ont donné des résultats semblables ; parfois nous avons eu, entre ces trois urines, des différences marquées.

Voici quelques-uns de ces tableaux :

Le 30 décembre 1903.

Salle Stc-Thérèse lit n° 7	Soir : DR P. m. lég.	Urines des 24 heures : 850 gr. Dens. = 1017 Pas d'album., pas de sucre, traces d'indican.
	rosée n° 5	
	Matin N	
	Urines d. 24 h. N.	

30 décem. 1903	Soir: P. m. rouge n° 2	Ur. des 24 heures :
Salle St-François	Mat.: P. m. rose n° 4	900 gr. D. = 1018
lit n° 7	Urines des 24 heures	Pas d'alb., pas de
	P. m. rosée, n° 5	sucré, pas d'indican appréciable.
Le 30 déc. 1903	Soir: P. m. rose n° 4	Ur. des 24 heures :
Salle Ste-Thérèse	Mat.: P. m. rouge n° 2	650 gr. D. = 1019
lit n° 5	Ur. des 24 h. P. m.	Pas d'albumine, p.
	rosée, n° 5 faible.	de sucre, traces d'indican.

Des deux derniers tableaux il ressort que, lorsque l'urine du matin et celle du soir sont également positives, l'urine des 24 heures est d'intensité plus faible que la moins forte des deux.

Du premier tableau il ressort que, lorsque l'une des deux urines, matin ou soir seule est positive, l'urine des 24 heures peut être négative. Il semble donc que la substance-cause, en quantité suffisante dans l'une des deux urines, subisse alors dans l'urine totale une dilution trop forte qui l'empêche de donner naissance à la réaction.

Nous avons vu que M. le Professeur Chantemesse n'a jamais pu faire apparaître la réaction d'Ehrlich, par l'addition de toxine typhoïde soluble à l'urine normale ; il doit y avoir dans la production de cette réaction une part à faire à l'économie. Et, la réaction d'Ehrlich étant une réaction urinaire, il était permis de se demander si les différents troubles rénaux pouvaient l'influencer.

Nous savions déjà, par les travaux d'Ehrlich, et

de Luzzati, que l'albuminurie ne l'influence en rien ; nos expériences personnelles le confirment.

Nous avons vu, en effet, des tuberculeux cavitaires à réaction négative faire une poussée d'albuminurie sans que leur courbe en fût modifiée. Un grand nombre de malades, à réaction positive, n'avaient pas d'albuminurie ; d'autres présentèrent de l'albuminurie intermittente sans qu'il y eut de rapports entre cette albuminurie et la réaction.

Enfin nous avons vu une malade profondément cavaire mourir de néphrite aiguë, avec une albuminurie considérable, sans que la réaction ait été positive.

En outre, nous avons fait des injections de bleu de méthylène à des malades cavitaires qui présentaient une réaction positive et à des malades également cavitaires qui présentaient une réaction négative. Nous avons dosé le bleu éliminé suivant la méthode préconisée par M. Achard.

Nous avons pu voir des éliminations diminuées comme quantité, retardées comme début d'apparition et prolongées, des éliminations, en un mot, de néphrite interstitielle, aussi bien chez des malades à réaction négative que chez des malades à réaction positive.

Nous admettons donc que les troubles rénaux sont sans influence sur la réaction d'Ehrlich.

En est-il de même des troubles gastro-intestinaux ?

A vrai dire, la réaction se rencontre à cette période de la tuberculose où les troubles gastriques sont

fréquents ; mais nombreux sont les phtisiques qui souffrent de troubles gastriques sans présenter la réaction d'Ehrlich.

Il en sera de même des troubles intestinaux : Pauline S... avait eu pendant quatre mois une diarrhée rebelle et sa réaction était constamment négative ; la diarrhée avait disparu depuis longtemps quand la réaction apparut. La diarrhée revint par la suite et la réaction ne sembla pas être en correspondance avec ces troubles intestinaux. Il en fut de même pour plusieurs autres malades.

Nous ferons remarquer toutefois que ce manque de coïncidence n'est pas concluant si nous nous rappelons que la réaction reste parfois latente plusieurs jours avant de se manifester, et cette latence rend plus difficile l'étude des rapports de la réaction d'Ehrlich avec les diverses manifestations cliniques.

La recherche des troubles hépatiques ne nous a pas donné de meilleurs résultats. Nous n'avons constaté des altérations du foie que chez un seul malade, alcoolique avéré ; nous savons en outre, que les urines ictériques ne donnent jamais la réaction.

Nous dirons enfin que les urines claires donnent la réaction aussi bien que les urines foncées ; que les urines troubles la présentent également et que, en filtrant ces urines troubles, nous n'avons pas constaté de différence bien tranchée entre les urines filtrées et les urines non filtrées. Toutefois les urines très troubles peuvent donner une teinte brunâtre qui masque un peu la coloration rose ou rouge de

la mousse ; il serait donc préférable de les filtrer.

Terminons enfin en disant avec Cnopf que l'âge des malades, la nature des aliments, l'apparence extérieure du corps, n'ont aucune influence marquée sur la diazo-réaction.

CONCLUSIONS

La réaction d'Ehrlich est une réaction urinaire qui se rencontre dans un grand nombre de maladies.

Sa cause est encore inconnue et l'indican semble étranger à sa production.

Cette réaction peut se rencontrer dans les différentes formes de la tuberculose.

Elle apparaît dans la tuberculose ganglionnaire, articulaire ou osseuse, que dans les cas particulièrement graves.

Inconstante dans la tuberculose péritonéale, dans la méningite et la pleurésie tuberculeuses, elle a été trouvée présente dans tous les cas signalés de granulie : elle est fréquente dans la pneumonie tuberculeuse.

Dans la tuberculose pulmonaire chronique, nous ne l'avons jamais rencontrée à la première période.

Exceptionnellement à la deuxième période.

Dans la proportion de 1/2 à la troisième période.

La réaction d'Ehrlich ne saurait être utile pour le diagnostic de la tuberculose articulaire, osseuse ou ganglionnaire.

Dans la péritonite, la pleurésie, la méningite, son absence ne pourra faire préjuger en rien de la nature tuberculeuse ou non de ces affections.

Sa présence pourra servir à départir une méningite tuberculeuse d'une méningite aiguë et, peut-être, d'une hémorrhagie méningée ou de l'urémie ; une péritonite tuberculeuse d'une cirrhose ; une pleurésie tuberculeuse d'une pleurésie non tuberculeuse ; une granulie d'un embarras gastrique fébrile, d'une grippe ou d'une méningite aiguë.

Elle ne pourra servir au diagnostic précoce de tuberculose pulmonaire chronique.

Son rôle pronostique est considérable dans la tuberculose articulaire, osseuse ou ganglionnaire où elle est une réaction terminale.

Le pronostic fatal de la méningite tuberculeuse ne saurait être influencé par la présence ou l'absence de la réaction et sa constance dans la granulie lui enlève toute valeur pronostique.

Dans la tuberculose pulmonaire chronique, son apparition doit toujours faire porter un pronostic fort grave.

Elle indique, à la deuxième période, une tuberculose qui évoluera rapidement.

Elle est, à la troisième période, une réaction terminale, la survie variant de quatre mois au plus, à deux mois, un mois et moins.

Les malades peuvent mourir avec les courbes de réaction les plus variables,

Ils peuvent mourir sans avoir, à aucun moment,

présenté la réaction d'Ehrlich ; de telle sorte que si la présence de cette réaction chez un phtisique doit faire porter un pronostic fatal, son absence ne doit pas empêcher de porter le même pronostic, si la clinique l'indique.

La réaction d'Ehrlich ne semble affecter aucun rapport avec les troubles rénaux, gastro-intestinaux ou hépatiques.

Son apparition ne paraît pas coïncider avec les élévations thermiques ou les poussées aiguës de tuberculose, mais suivre de quelques jours ces manifestations.

Vu le Président de la thèse,

LANDOUZY

Vu : le Doyen,
DEBOVE

Vu et permis d'imprimer,
le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,

LIARD

BIBLIOGRAPHIE

EHRLICH. — Zeitschrift für Klinische Med. 1882 p. 285.

— Charité Annalen 8. Jahrgang, 1883, n° 148.

— Deutsche mediz. Wochenschrift. 1883 n° 38.

— Deutsche mediz. Wochenschrift. 1884. n° 27, p. 419.

— Charité Annalen 1886.

ESCHERICH. — Zur diagnostisch'schen Bedeutung der Diazoreaction Deutsche mediz. Wochenschr. 1883. n° 45.

LÆWINSON. — (Emile) Über die Ehrli'sche Diazoreaction unbesonders bei der Lungenphthisie.

FISCHER BRUNO. — Die diazorection bei morbillen, pneumonia und typhus exanthematicus. Berlin, 1883.

PENZOLDT. — Berliner Klin. Wochenschrift, 1883, n° 14 p. 201.

— Berliner Klin. Wochenschrift, 1883, p. 755.

GEORGIEWSKY. — Wratsch. 1883 n° 28 et Deutsche med. Wochenschrift. 1883 n° 48 et n° 45.

GRUNDIES. — Mittheilungen ueber diazoreaction bei phthisis Zeitsch. für Klin. Med. 1884 Bd VIII, p. 364.

PETRI. — Zeits. f. Klin. Mediz. 1883, Bd, 6 p. 472.

— Zeits. f. Klin. Mediz. 1884, H. 5. p. 500.

BREWING. — Zeitsch. f. Klin. Mediz. 1886, Bd. 10.

CNOFF. — Diazoreaction und Lungenphthisie (Nurenberg, 1887) Dissert. Würzburg.

GERMAIN SÉE. — De la phtisie bacillaire du poumon. Paris, 1884, p. 327 à 330.

AGELLO. — Centr. Bl. f. innere mediz, 1891.

RUTIMEYER. — Corresp. Blatt. für Schweizer Aerzte, 1890, p. 186.

MUNSON ET OERTEL. — La cause de la diazo-réaction et sa valeur diagnostique. New-York med. journ. 4 février 1893.

NISSEN. — Jahrbuch. f. Kinderheik XXXVIII, 1894, p. 145.

JEZ. — Wiener mediz. Wochenschrift, 19 décembre 1896, n° 52.

RIVIER. — Thèse Paris, 1898.

COSTE. — Thèse Paris, 1899.

CHANTEMESSE. — Traité de médecine, deuxième édition, tome II, page 176.

WIDAL ET BEZANÇON. — Traité de pathologie générale. Tome VI, page 570.

LEPER ET OPPENHEIM. — Le diazo-réaction d'Ehrlich. (Gazette des Hôpitaux), 25 mai 1901.

HAMANT ET GORIS. — Presse médicale (10 octobre 1903).

WOOD. — Valeur pronostique de la diazo-réaction (Gazette des Hôpitaux), 2 juillet 1903.

GUILLEMIN. — Société de biologie, 20 janvier 1900.

HÈZE. — Archives provinciales de médecine, 1900.

SERGENT. — Bulletin médical, février 1901.

Société de biologie (Comptes-rendus hebdomadaires). Tome LV, 1903. Nos 31, 32, 33, 34.

DELBOS. — Thèse, 1903.

MASBRENIER. — Thèse Paris, 1900.

Imp. de la Faculté de Médecine, H. JOUVE, 15, rue Racine, Paris.